

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

URŠKA BREZOVNIK

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2011

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

URŠKA BREZOVNIK

**PRIMERJAVA RAZLIČNIH METOD MERJENJA PRETOČNIH
LASTNOSTI VZORCEV LAKTOZE IN MIKROKRISTALNE
CELULOZE**

**A COMPARISON OF DIFFERENT METHODS FOR MEASURING
FLOW PROPERTIES OF LACTOSE AND MICROCRYSTALLINE
CELLULOSE SAMPLES**

Ljubljana, 2011

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za farmacevtsko tehnologijo, pod mentorstvom izr. prof. dr. Odon Planinška.

Iskrena zahvala gre asist. Roku Šibancu, ki me je usmerjal in mi nesebično pomagal pri delu v laboratoriju. Zahvaljujem se tudi mentorju za strokovno pomoč in razumevanje.

Hvala Bojanu in moji družini za neskončno podporo.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelala pod mentorstvom izr. prof. dr. Odon Planinška.

Urška Brezovnik

Predsednik diplomske komisije:

- izr. prof. dr. Darko Černe

Člana diplomske komisije:

- izr. prof. dr. Odon Planinšek

- doc. dr. Lucija Peterlin Mašič

KAZALO

POVZETEK	3
ABSTRACT	5
SEZNAM OKRAJŠAV	7
1 UVOD	8
1.1 PRAHOVI.....	8
1.1.1 Karakterizacija prahov	8
1.2 DIREKTNO TABLETIRANJE TER VLOGA LAKTOZE IN MIKROKRISTALNE CELULOZE.....	10
1.3 PRETOČNE LASTNOSTI PRAHOV.....	12
1.3.1 Dejavniki, ki vplivajo na pretočne lastnosti prahov	12
1.3.2 Drsila	16
1.4 METODE MERJENJA PRETOČNIH LASTNOSTI PRAHOV	20
1.4.1 Nasipni kot (angl. <i>Angle of repose</i>).....	21
1.4.2 Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje (angl. <i>Compressibility index / Hausner ratio</i>).....	23
1.4.3 Pretočni čas (angl. <i>Flow through an orifice</i>)	25
1.4.4 Strižne celice (angl. <i>Shear cells</i>).....	26
1.4.5 Vrteči boben (angl. <i>Avalanche test, Rotating drum, Dynamic angle of repose</i>)..	27
1.4.6 Praškovni reometer (angl. <i>Powder rheometer</i>)	29
2 NAČRT ZA DELO	31
3 MATERIALI IN METODE	32
3.1 VZORCI – POMOŽNE SNOVI ZA DIREKTNO TABLETIRANJE	32
3.1.1 Drsila	32
3.2 NAPRAVE.....	33
3.3 METODE MERJENJA PRETOČNIH LASTNOSTI PRAHOV	33
3.3.1 Vrteči boben	33
3.3.1.1 Priprava zmesi z drsili	35
3.3.2 Pretočni čas	35
3.3.3 Nasipni kot	36
3.3.4 Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje	37

3.3.5 Izdelava tablet	38
4 REZULTATI IN RAZPRAVA.....	39
4.1 MERJENJE PRETOČNIH LASTNOSTI ENOKOMPONENTNIH VZORCEV	39
4.1.1 Vrteči boben	40
4.1.2 Pretočni čas	43
4.1.3 Nasipni kot	44
4.1.4 Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje	45
4.2 VPLIV DRSIL NA PRETOČNE LASTNOSTI PRAHOV	47
4.2.1 Zmesi α -laktoze monohidrata z drsili.....	47
4.2.2 Zmesi Avicela PH-200 z drsili	52
4.2.3 Enakomernost mase tablet.....	56
4.3 PRIMERJAVA METOD MERJENJA PRETOČNIH LASTNOSTI PRAHOV	58
5 SKLEPI	62
6 LITERATURA	64

POVZETEK

Pri izdelavi trdnih farmacevtskih oblik, med katerimi so najbolj pogoste tablete in kapsule, imamo opravka s prahovi. Določanje pretočnih lastnosti prahov ima v farmacevtski tehnologiji velik pomen, saj pomaga pri načrtovanju učinkovitih procesov in omogoča izdelati proizvod, ki je ponovljivo ustrezne kakovosti, zlasti v smislu enakomernosti vsebnosti zdravilne učinkovine in enakomernosti mase izdelanih tablet in kapsul. Metod za merjenje pretočnih lastnosti je veliko, nekatere so v obliki standardiziranih postopkov opisane v Evropski farmakopeji.

Namen diplomske naloge je bil različnim vzorcem laktoze, mikrokristalne celuloze in njihovim zmesem z drsili določiti pretočne lastnosti z metodami vrtečega bobna, nasipnega kota, pretočnega časa in Carrovega indeksa oziroma Hausnerjevega razmerja ter iz posameznih vzorcev izdelati tablete s postopkom direktnega stiskanja. Rezultate smo primerjali med seboj in z našimi pričakovanji na osnovi mikroskopskih slik delcev in podatkov iz literature. Na podlagi tega smo ugotavljali občutljivost, prednosti in slabosti posameznih metod. Pri analizi enokomponentnih vzorcev smo z metodama vrtečega bobna in nasipnega kota ugotovili najboljše pretočne lastnosti pri Avicelu PH-200 in laktozi pridobljeni s sušenjem z razprševanjem, kateri je po pretočnosti podobna Tablettose 80. α -laktozi monohidratu smo izmerili najslabše pretočne lastnosti. Rezultati se ujemajo z literaturnimi dejstvi, da se z zmanjševanjem velikosti delcev slabša pretočnost in da optimalne pretočne lastnosti dajejo okrogli delci. Carrov indeks je to potrdil samo delno in brez značilnih razlik med vzorci, medtem ko pretočni čas ni dal zanesljivih rezultatov. Pri merjenju pretočnih lastnosti zmesi α -laktoze monohidrata in drsil smo ugotovili, da se rezultati ujemajo s hipotezo o vplivu drsil na izboljšanje pretočnosti prahov. Največji učinek ima Mg stearat, in sicer že pri 0,3 % masnem deležu, najmanjši vpliv smo zabeležili pri drsilu Lubritab. Ugotovili smo, da je za doseganje najboljšega učinka koristno za vsako drsilo določiti njegovo optimalno koncentracijo v zmesi. Meritve zmesi Avicela PH-200 in drsil se med metodami manj ujemajo in so nepričakovane. Večini zmesi smo določili približno enake oziroma celo slabše pretočne lastnosti kot sami pomožni snovi, najbolj izrazito z metodo vrtečega bobna. Izjema so rezultati Carrovega indeksa in vrtečega bobna za zmesi z Mg stearatom. Smo pa s preskusom enakomernosti mas tablet iz nekaterih zmesi z drsili ugotovili, da izmerjeno poslabšanje pretočnosti ni povzročilo variiranja mas, večjega od dovoljenega.

Ker se rezultati merjenja med različnimi metodami razlikujejo, lahko zaključimo, da je opredelitev pretočnih lastnosti prahov težavna in ni absolutna, ker na lastnosti prahov in merjene parametre vplivajo različne fizikalne, kemijske in okoljske spremenljivke. Druga slabost, skupna vsem uporabljenim metodam, je subjektivni značaj pri merjenju oziroma odčitavanju vrednosti proučevanih parametrov. Na podlagi rezultatov sklepamo, da je vrteči boben verjetno najbolj občutljiva metoda izmed uporabljenih, njej najbolj podobne rezultate daje nasipni kot, metoda Carrovega indeksa se je izkazala za najmanj občutljivo, največ slabosti pa lahko pripišemo metodi pretočnega časa zaradi slabe ponovljivosti meritev.

ABSTRACT

The production of solid dosage forms, which mostly comprises tablets and capsules, involves powder handling. Characterising flow properties of powders is important in the pharmaceutical technology because it helps planning efficient processes and manufacturing a consistently high-quality product, especially in terms of content and mass uniformity of tablets and capsules. There are many methods for measuring powder flow; some of them are described in the European Pharmacopoeia as standardised procedures.

The purpose of this paper was to determine the flow properties of different samples of lactose, microcrystalline cellulose and their mixtures with glidants. The following methods were used: the dynamic angle of repose (rotating drum), the angle of repose, the flow through an orifice (flow time) and the Carr index or the Hausner ratio. Tablets were produced from some of the samples by direct compression. The results of different methods were compared to each other as well as to our assumptions made on the basis of the microscopic images of particles and literature data. The attempt was made to determine sensitivity, strengths and weaknesses of each method. Single-component samples were tested first. According to the methods of the rotating drum and the angle of repose, Avicel PH-200 and spray-dried lactose showed the best flow properties; similarly Tablettose 80. The poorest flow properties were measured to α -lactose monohydrate. The results are consistent with literature data, namely that smaller particles have worse powder flow and round particles a better one. The Carr index confirmed this only partially as it showed no distinct differences between samples. The method of the flow time did not produce reliable results. The flowability results for mixtures of α -lactose monohydrate and glidants proved to be in agreement with the hypothesis on improving powder flow by adding glidants. The most effective was magnesium stearate in concentrations as low as 0,3 %. On the other hand, Lubritab glidant showed the smallest effect. The conclusion states that it is important to determine the optimized concentration of each glidant to maximize its effect. The results of the flowability measurements of Avicel PH-200 and glidants mixtures turned out to be less consistent among the methods used and did not meet the expectations. Approximately the same or even poorer powder flow was determined for most of the samples, especially when measuring with the rotating drum. The exception was the results of the Carr index and the rotating drum for the mixtures with the addition of magnesium stearate. However, the study of mass uniformity of tablets suggests that worsening of flowability does not result in exceeding the prescribed deviation limits.

The conclusion we can draw from the experiments is that the characterisation of powder flow is difficult in certain cases as different methods provide different results for the same samples. There is no absolute method for measuring flow properties because of the large number of physical, chemical and environmental factors that have influence on powder properties and measured parameters. Another weakness common to all methods used is the subjective nature of measuring or reading the parameters studied. Based on the results we can conclude that the method of the rotating drum is probably the most sensitive among all the methods used and it gives us similar results as the method of the angle of repose. On the other hand, the method of the Carr index has proven to be the least sensitive, while the method of the flow time showed disadvantages due to the poor repeatability of measurements.

SEZNAM OKRAJŠAV

Laktoza SD	laktoza pridobljena s sušenjem z razprševanjem
MCC	mikrokristalna celuloza
Mg stearat	magnezijev stearat
Ph. Eur.	Evropska farmakopeja
d	premer vrtečega bobna
h	globina vrtečega bobna
SD	standardni odklon
RSD	relativni standardni odklon
$V_{nasipni}$	nasipni volumen prahov
$\rho_{nasipna}$	nasipna gostota prahov
V_{zbiti}	zbiti volumen prahov
ρ_{zbita}	zbita gostota prahov

1 UVOD

1.1 PRAHOVI

Izdelava večine farmacevtskih oblik vključuje rokovanje s prahovi, zato je poznavanje njihovih lastnosti zelo pomembno. Pri izbiri pomožnih snovi za izdelavo tablet in kapsul, ki so najbolj pogoste trdne farmacevtske oblike, ima velik pomen merjenje pretočnih lastnosti prahov (1).

Prahovi so fizikalno gledano disperzni sistemi trdno-plinasto. Snov se uvršča med prahove, če je sestavljena iz suhih, diskretnih delcev manjših od 1000 μm (po Britanskem standardu 2955). Obnašajo se elastično in se drobijo, kar je značilno za trdne snovi. Ob obremenitvi se razširijo ali skrčijo, kot to velja za pline. Tečejo kot tekočine, vendar le, če je sila, ki nanje deluje, dovolj velika. Ko prahovi stečejo, sila nima več vpliva na pretok (2). Bolj splošen izraz »prahovi« je potrebno razlikovati od »praškov«. Le-ti so v farmacevtski terminologiji poimenovanje za farmacevtsko obliko, na primer peroralni in dermalni praški. Praški so sestavljeni iz trdnih, prostih, suhih delcev različne stopnje razdrobljenosti – torej iz prahov (3).

Prevladujoče sile v suhih prahovih so van der Waalsove privlačne sile med delci. To velja zlasti za delce, ki so med seboj oddaljeni manj kot 50 nm (do približno 0,4 nm). Velikost teh sil je sorazmerna s premerom delca. Poleg van der Waalsovih sil na delce deluje gravitacijska sila. Velikostno razmerje teh dveh vrst sil pomembno vpliva na pretočne lastnosti prahov. Prahovi so kohezivni (t.j. delci se med seboj privlačijo), kadar privlačne sile presežejo težo delcev (4).

1.1.1 Karakterizacija prahov

Učinkovita karakterizacija prahov ima velik pomen v farmacevtski industriji. Razumevanje in nadzorovanje obnašanja prahov pomaga pri načrtovanju klinično učinkovitih proizvodov, zmogljivih procesov in v končni fazi omogoča izdelati proizvod, ki je ponovljivo visoke kakovosti. Sodobna farmacevtska industrija daje poudarek na proizvodno učinkovitost in kakovost proizvoda, kar so zahteve koncepta QbD (angl. Quality by Design) in ekonomičnosti proizvodnje. QbD predlaga razvoj proizvodnih procesov, ki ves čas dajejo ustrezne proizvode brez pretiranega naslanjanja na kontrolo kakovosti. Z vidika ekonomskih razlogov je nujno zagotavljanje optimiziranih proizvodov že od začetka njihovega razvoja (5).

Karakterizacija prahov je kompleksna in zato težavna. Prahovi so lahko nepredvidljivi in povzročajo težave v proizvodnih procesih. Navidez identični se lahko obnašajo različno, razlikuje se tudi njihova občutljivost na zunanje pogoje. Problem izvira iz temeljnih lastnosti prahov, ki so kljub številnim študijam dejansko še vedno slabo razumljene. Enostavno si jih lahko zamišljamo kot preproste enofazne snovi. V resnici se v praksi izkažejo kot kompleksna zmes trdnih delcev in zraka, ki pogosto vsebuje neznane količine vlage. Delež zraka v vzorcu je zelo pomemben, čeprav se ga večinoma sploh ne določa. Na obnašanje prahov vplivajo še številne spremenljivke in pogoji, katerim so snovi izpostavljene med shranjevanjem, rokovanjem in obdelavo (6). Primeri procesnih težav so adhezija prahov na vsebnike, prevelika zračnost (angl. aeration) v pnevmatskih transportnih sistemih, tvorba snovnih mostičkov v zalogovnikih, elektrostatični naboj med rokovanjem in aglomeracija prahov med prevozom in shranjevanjem (7).

Dejavnike, ki pomembno vplivajo na lastnosti prahov, lahko razdelimo na primarne in sekundarne. Primarni so velikost in porazdelitev delcev, oblika, trdota, površinska energija, površinska hrapavost in poroznost. Sekundarne spremenljivke so systemske, na primer vsebnost zraka in vlage v snovi (1).

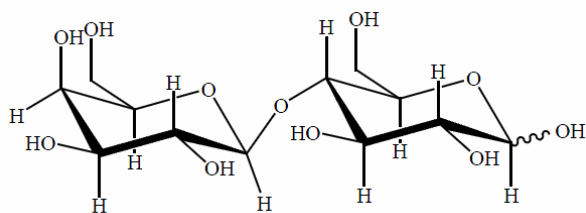
Za napovedovanje obnašanja prahov v posameznih procesih in pri določenih pogojih merimo in vrednotimo številne parametre. Poleg zgoraj naštetih primarnih in sekundarnih dejavnikov opredeljujemo še tri pomembne parametre: kompresibilnost, kompaktibilnost in pretočne lastnosti. Zadnji parameter bo obsežno predstavljen v nadaljevanju, ostala dva pa definiramo (8):

- kompresibilnost je sposobnost prahov, da se deformirajo pod vplivom tlaka;
- kompaktibilnost je sposobnost tvorjenja koherentnih in močnih kompakto.

1.2 DIREKTNO TABLETIRANJE TER VLOGA LAKTOZE IN MIKROKRISTALNE CELULOZE

Tablete so zaradi nezapletene izdelave, priročnosti in točnosti odmerjanja najpogosteje uporabljana farmacevtska oblika. Za doseganje zadovoljive kakovosti so potrebne določene ugodne lastnosti sestavin, ki vstopajo v proces njihove izdelave. Pri direktnem tabletiranju, to je stiskanju prahov zdravilnih učinkovin in pomožnih snovi brez posebne predhodne obdelave, sta za uspešno izvedbo procesa potrebni dve glavni značilnosti prahov: dobre pretočne lastnosti in kompresibilnost. Čeprav ima manj kot 20 % pomožnih snovi primerne lastnosti za uporabo v direktnem stiskanju, je ta metoda tabletiranja trenutno najbolj zaželeno. Njene prednosti v primerjavi z izdelavo tablet iz predhodno izdelanega granulata so: enostavnejši proces, krajši čas in nižja cena izdelave, majhna vsebnost vlage in večja stabilnost učinkovin v takih tabletah. Uporabljamo polnila, ki so jih razvili posebej za direktno stiskanje (8, 9). Med temi pomožnimi snovmi so tudi različne vrste laktoze in mikrokristalna celuloza.

Laktoza je bel ali skoraj bel kristaliničen prah brez vonja in rahlo sladkega okusa. Kemijsko je disaharid, sestavljen iz glukoze in galaktoze, ki sta povezani z 1,4- β glikozidno vezjo (slika 1). Je najpogosteje uporabljano polnilo v tabletah in kapsulah. Splošne lastnosti, ki prispevajo k njeni popularnosti kot pomožni snovi, so: stroškovna učinkovitost, dostopnost, mil okus, nizka higroskopnost, odlična fizikalna in kemijska stabilnost ter vodotopnost.

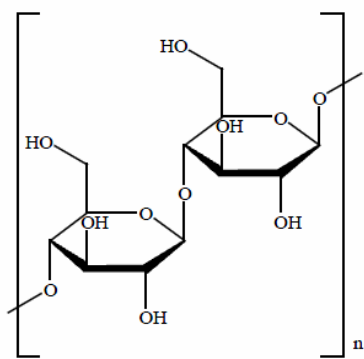


Slika 1: Kemijska struktura laktoze. (10)

Laktoza se v trdni obliki pojavlja kot α -laktoza monohidrat, brezvodna α -laktoza, brezvodna β -laktoza in amorfna laktoza, ki imajo različne fizikalne lastnosti. Na tržišču so na razpolago številne vrste laktoze, ki se razlikujejo v porazdelitvi velikosti delcev, pretočnih lastnostih in kompresibilnosti. α -laktoza monohidrat, to je laktoza z ekvimolarno množino vode, izkazuje relativno slabe povezovalne sposobnosti. Združuje se večinoma s

fragmentiranjem in je bolj krhka v primerjavi z laktozo pridobljeno s sušenjem z razprševanjem (angl. spray-dried, v nadaljevanju laktoza SD) in brezvodno β -laktozo. Amorfn oblika pa se združuje s plastično deformacijo. Laktoza SD je sestavljena iz kristalov α -laktoze monohidrata in amorfn oblike. Le-ta je odgovorna za dobro vezavo in višjo stopnjo plastične deformacije. Pridobivajo jo s sušenjem z razprševanjem suspenzije kristalov α -laktoze monohidrata v nasičeni vodni raztopini laktoze. Tabletoza (Tablettose® 70, 80 in 100 – številke so povezane z velikostjo delcev) je aglomerirana vrsta laktoze, izdelana iz α -laktoze monohidrata. Namenjena je direktnemu stiskanju, združuje pretočnost kristalov in dobro stisljivost drobno mlete laktoze. Vezalne sposobnosti tabletoze naj bi bile boljše od α -laktoze, ne pa tako dobre kot pri laktozi SD (8, 10).

Mikrokristalna celuloza (MCC) je med najpogostejšimi pomožnimi snovmi v procesu direktnega tabletiranja, kjer ima vlogo polnila in suhega veziva. Je prečiščena in delno depolimerizirana celuloza, pripravljena iz celuloze s postopkom kisle hidrolize (npr. 2,5 M HCl, 105 °C, 15 min) (slika 2) (10, 11). Temu sledi filtracija in postopek sušenja z razprševanjem, s čimer dobimo bel kristaliničen prah, ki je higroskopen, porozen, brez vonja in okusa. Prahovi so sestavljeni iz aglomeratov poroznih delcev s povprečno velikostjo od 20 do 200 μm (12).



Slika 2: Kemijska struktura mikrokristalne celuloze. (10)

Na tržišču je MCC prisotna pod različnimi zaščitnimi imeni (Avicel® PH, Celphere®, Ceolus® KG, Vivapur®, Emcocel® itd.). Znotraj posameznega imena obstajajo številni specifično zasnovani proizvodi, ki se razlikujejo v načinu proizvodnje, velikosti delcev, higroskopsnosti, pretočnih lastnostih, kompaktilnosti in ostalih fizikalnih značilnostih. Tako imajo na primer vrste MCC z večjo velikostjo delcev boljšo pretočnost, tiste z nizko higroskopsnostjo pa se uporabljajo z zdravilnimi učinkovinami, občutljivimi na vlago (13).

1.3 PRETOČNE LASTNOSTI PRAHOV

Pretočnost prahov po zelo poenostavljeni definiciji pomeni sposobnost prahov, da tečejo. Tako bi lahko razumeli pretočnost kot enodimenzionalno lastnost in bi prahove razvrstili na lestvico od prosto tekočih do netekočih. Vendar pa pri delu s prahovi (v laboratoriju ali proizvodnji) hitro ugotovimo, da je tok prahov kompleksen, obnašanje večdimenzionalno in odvisno od številnih karakteristik prašnih delcev in okolja. Tako pretočnost ni lastnost, neločljivo povezana s snovjo, ampak je rezultat kombiniranja fizikalnih značilnosti prahov in opreme, ki se uporablja za rokovanje, shranjevanje in obdelavo snovi. Pravilnejša definicija bi bila, da je pretočnost sposobnost prahov, da tečejo na želen način v specifičnem delu opreme (14).

Pretočne lastnosti prahov so že kar nekaj časa predmet obsežnih raziskav v farmacevtski industriji, še zlasti na področjih predformulacij in razvoja trdnih farmacevtskih oblik. Veliko npora je bilo vloženega v razvoj prosto tekočih prahov in granul za tabletiranje in kapsuliranje (15). Primerna pretočnost zagotavlja namreč ustrezno polnjenje matrične vdolbine pri tabletiranju in polnjenje kapsul (16). Pretočne lastnosti snovi v proizvodnem procesu narekujejo kakovost proizvoda v smislu enakomernosti njegove mase in vplivajo na proizvodno učinkovitost. Med razvojem formulacij lahko lastnosti toka prahov vplivajo na izbiro pomožnih snovi in postopka izdelave – na primer, ali lahko tablete izdelamo z direktnim tabletiranjem ali je potrebno predhodno izdelati granulat (14).

1.3.1 Dejavniki, ki vplivajo na pretočne lastnosti prahov

Proučevanje in razumevanje pretočnih lastnosti prahov je zahtevno in zamudno zaradi številnih fizikalnih, kemijskih in okoljskih spremenljivk, ki določajo odziv snovi na premikanje. Dejavnike lahko razdelimo v dve skupini: lastnosti prahov oziroma prašnih delcev in zunanji dejavniki (Preglednica 1) (17, 18).

Preglednica 1: Dejavniki, ki vplivajo na pretočne lastnosti prahov, razdeljeni v dve skupini.

LASTNOSTI PRAHOV OZIROMA PRAŠNIH DELCEV	ZUNANJI DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA OBNAŠANJE PRAHOV
- velikost delcev - porazdelitev velikosti - oblika - površinska morfologija - kohezivnost - tendenca k segregaciji - površinska obloga - interakcije med delci - obraba - nagnjenost k elektrostatičnemu naboju - sposobnost okrevanja po zbitju	- hitrost toka - pogoji zbitosti - tresljaji - temperatura - vlaga - elektrostatični naboj - zračnost (angl. aeration) - pogoji skladiščenja in transporta - vplivi površine vsebnika

Za popolnoma zanesljivo napovedovanje pretočnih lastnosti bi bilo potrebno natančno razumevanje vpliva in povezav vseh teh spremenljivk. Dejansko je ta zahteva preobsežna, zato pragmatična rešitev obsega prepoznavanje ključnih spremenljivk in njihovo ovrednotenje v okviru konkretnega raziskovalnega programa (17).

- VELIKOST DELCEV IN PORAZDELITEV VELIKOSTI

Na splošno velja, da se z zmanjševanjem velikosti delcev slabšajo pretočne lastnosti. Vzrok je v razmerju sil, ki delujejo na delce in pomembno vplivajo na obnašanje prahov. Ko zmanjšujemo delce, se sile med delci (interpartikularne sile), 80 do 90 % teh predstavljajo van der Waalove privlačne sile, povečajo v primerjavi z gravitacijsko in uporovnimi silami (angl. drag forces). Na splošno so delci večji od 250 μm prosto tekoči, manjši od 100 μm pa imajo zmanjšan tok. Zaradi van der Waalovih sil izkazujejo prahovi z delci manjšimi od 30 μm veliko kohezivnost, slabe pretočne lastnosti in težnjo po aglomeriranju. Za izboljšanje pretočnosti jim dodajamo snovi nanometrskih velikosti, ki povečajo razdaljo med delci in s tem zmanjšajo van der Waalove sile, ali pa z granuliranjem tvorimo večje delce, ki so hkrati tudi bolj gladki in pravilnih oblik (1, 19).

- OBLIKA IN POVRŠINSKA MORFOLOGIJA

Oblika delcev vpliva na pretočnost zaradi stične površine med delci. Optimalne pretočne lastnosti dajejo okrogli delci, ki imajo minimalno stično površino. Nepravilno oblikovani delci, na primer kosmiči ali dendriti, imajo velika razmerja med površino in prostornino in

slabše pretočne lastnosti. Površinska morfologija vpliva na adhezijo delcev. Hrapavi delci se bolj mehansko zatikajo kot delci z gladkimi površinami (20).

Oblike komponent v zmesi imajo vlogo pri mešanju in fizikalni stabilnosti zmesi. Bolj ko so površine nepravilne, več časa je potrebno, da se komponente ustrezno zmešajo. So pa zmesi delcev z bolj hrapavimi površinami manj nagnjene k razslojevanju (16).

- OBRABA DELCEV

Ko prahovi tečejo, se njihovi delci fizikalno spreminjajo – obrabljajo zaradi abrazije, stiskanja in striženja. S tem nastajajo manjši oglati ali bolj zaobljeni delci in veliko število drobnega materiala. Te spremembe vplivajo na pretočne lastnosti. Freeman (17) je z večkratnim testiranjem istega vzorca ugotovil rahlo izboljšanje pretočnosti. To razlaga z nastajanjem bolj zaobljenih delcev, ki bolje tečejo (17).

- KOHEZIVNOST PRAHOV IN TEMPERATURA

Kohezivnost je pogosto uporabljan izraz pri klasifikaciji prahov. Pri kohezivnih prahovih imajo delci veliko težnjo po sprijemanju med seboj in na ostale površine. Te privlačne sile so močne zaradi velikosti ali oblike delcev oziroma zaradi kombinacije še ostalih dejavnikov. V splošnem velja, da velikost sile med delci narašča z manjšanjem premera delcev in da se nepravilno oblikovani delci bolj povezujejo kot bolj okrogli. Bolj kohezivni prahovi imajo vrsto izrazitih lastnosti; s praškovnim reometrom so izmerili nizko permeabilnost za zrak (zrak skozi tak vzorec težko potuje), dobro stisljivost (na račun iztisnjenega zraka) in slabše pretočne lastnosti, zlasti pri odprtem, prostem gravitacijskem toku. Nagnjeni so k oblikovanju aglomeratov. Le-ti v svojo strukturo ujamejo veliko zraka, ki ga je težko sprostiti. Nasprotno so pri manj kohezivnih prahovih privlačne sile med delci šibke, prevladuje gravitacijska sila. Najmanj kohezivni naj bi bili prahovi z okroglimi, relativno velikimi delci. Takšni vzorci dobro tečejo, ob dovajanju zraka se obnašajo skoraj kot tekočine. Imajo pa manj kohezivne snovi slabšo stisljivost, ki je v tem primeru odvisna predvsem od elastičnih in plastičnih lastnosti delcev (6).

Kohezivnost prahov se z nižanjem temperature zmanjšuje, saj se pri nižjih temperaturah zmanjša plastičnost. S tem se zmanjša možnost, da se nepravilnosti na površini zatalijo ena na drugo (16).

- HITROST TOKA

Občutljivost prahov na hitrost toka je lahko dober indikator dobre ali slabe pretočnosti. Pretočne lastnosti idealnih prahov naj ne bi bile odvisne od hitrosti, vendar pa je Freeman (18) z eno od metod merjenja pretočnosti, s praškovnim reometrom, ugotovil, da številni vzorci pri višjih hitrostih potrebujejo manjšo energijo, da stečejo. Delno k tem prispevata drsilni učinek vhodnega zraka in manjše zatikanje posameznih delcev.

- POGOJI ZBITOSTI

Pretočnost prahov je zelo odvisna od pakiranja delcev, zato neki vrsti prahov ne moremo pripisati določene intrinzične pretočnosti, kot lahko na primer to storimo za velikost delcev. Te pogoje oblikujejo velikost vsebnika, vibracije, čas shranjevanja, temperatura in vlaga. Če prahove izpostavimo pritisku ali tresljam, se zmanjša njihova prostornina – delci se pomaknejo bliže skupaj in zmanjšajo se interpartikularni prazni prostori (18). Freeman (17) je s praškovnim reometrom proučil, kako se pri različnih stopnjah zbitosti prahov spreminja pretočnost. Vzorcju, ki so ga samo presejali in nato nasuli v testno posodo, so izmerili veliko manjšo porabo energije kot vzorcju, ki so ga pred testiranjem stresali s 100 udarci. Manjša poraba energije pomeni boljše pretočne lastnosti. Na podlagi teh izsledkov avtor poudarja, da je za kredibilno določanje pretočnosti zelo pomembno poznavanje stanja pakiranja (zbitosti) delcev vzorca. Za zanesljivost in ponovljivost testov je potrebno izvesti pripravo vseh vzorcev na enak način. Po besedah avtorja je najbolj ustrezno rahlo zračenje in preureditev delcev v skladno plast (17).

- TRESLJAJI

Stresanje prahov z velikim razponom velikosti delcev oziroma stresanje mešanice prahov povzroči potovanje manjših delcev navzdol in večjih navzgor, kar imenujemo segregacija ali razslojevanje. Pretočnost takega vzorca se posledično spremeni. Ob stabilizirani segregaciji se pretočne lastnosti ponavadi ne spreminjajo več (17).

- VLAGA IN ELEKTROSTATIČNI NABOJ

Vlaga na posamezne prahove različno vpliva. Kako in v kakšni meri se bo voda vezala na delce je povezano s kemijskimi lastnostmi prahov. Absorbirana vlaga – v nevezanem stanju ali kot del kristalne strukture – lahko direktno spremeni površinske lastnosti delcev ali pa posredno in trajno spremeni pretočne lastnosti s tvorbo granul, ki jih držijo skupaj

trdni mostički. Na pretočnost kohezivnega poroznega materiala vlaga vpliva manj, ker lahko penetrira v delce, ne da bi se tvorili tekočinski mostički (16). Ponavadi adsorbirana vlaga vpliva tako, da prahovi postanejo bolj kohezivni in manj prosto tekoči zaradi kapilarnih sil in tvorbe tekočinskih mostov med delci, kar pomeni poslabšanje pretočnih lastnosti (18, 21).

Zelo nizka vsebnost vlage lahko ovira pretok zaradi tvorbe elektrostaticnega naboja. Delci pridobijo statični naboj z mletjem, drgnjenjem ali trki. Površinski naboj se lahko tvori tudi pri sejanju, mešanju ali gibanju suhih delcev skozi lij ali polnilni čolniček. V stiku s kovinsko ali stekleno površino se delci prahov nabijejo praviloma negativno, v stiku s plastičnimi površinami pa pozitivno (16).

1.3.2 Drsila

Drsila so pomožne snovi, ki se dodajajo prahovom za izboljšanje določenih procesnih lastnosti, zlasti pri tabletiranju in izdelavi kapsul. Imajo tri glavne vloge, na podlagi katerih jih delimo v tri skupine (22):

- maziva: zmanjšajo trenje na stiku površine tablete in stene matrične vdolbine med izmetom. Zmanjšajo tudi obrabo pečatov in matrične vdolbine;
- antiadhezivi: preprečujejo lepljenje na pečate;
- prava drsila: v majhnih količinah jih dodajamo prahovom za izboljšanje njihovih pretočnih lastnosti.

Z vidika vodotopnosti drsila delimo na hidrofilna in hidrofobna. Hidrofilna so slaba maziva, nimajo niti antiadhezivnih lastnosti niti sposobnosti izboljšati pretočnosti. Danes se najpogosteje uporabljajo hidrofobna, ki so na splošno dobra drsila, učinkovita pri relativno nizkih koncentracijah. Številna delujejo hkrati kot maziva, antiadhezivi in prava drsila (22). Pri izbiri in količini hidrofobnega drsila je potrebna previdnost, drugače imamo lahko težave s slabo razpadnostjo tablet in zakasnelim raztapljanjem zdravilne učinkovine (23).

Večina zmesi za tabletiranje potrebuje dodatek drsil. Samo nekaj zdravilnim učinkovinam in pomožnim snovem jih ni treba dodati, na primer acetilsalicilni kislini, škrobu in mikrokristalni celulozi, vendar so to bolj izjeme. Velikokrat zmesi dodamo samo eno drsilo, ki odigra vse tri vloge. V farmacevtski industriji se najpogosteje uporablja magnezijev stearat, ki je dobro pravo drsilo, antiadheziv in mazivo (22).

Z vidika proučevanja pretočnih lastnosti snovi je pomemben zlasti vpliv **pravih drsil** na pretočnost prahov. Odvisen je od številnih faktorjev (16):

- fizikalna in kemična afiniteta drsila do prahov;
- velikost in oblika delcev drsila v povezavi z lastnostmi prahov;
- koncentracija drsila;
- intenzivnost in čas mešanja ter
- vsebnost vlage.

Odstotek drsila v zmesi je nizek, običajno do 1 ali 2 %, in je odvisen od vrste drsila in snovi, kateri ga dodamo. Ob razvoju formulacije je koristno določiti zgornjo mejo koncentracije drsila, nad katero se pretočne lastnosti ne izboljšujejo več oziroma se lahko celo poslabšajo. Drsila, ki se najpogosteje uporabljajo, so magnezijev stearat, koloidni silicijev dioksid (Aerosil) in smukec. Poleg teh obstajajo še številna druga: stearinska kislina, polietilenglikoli, hidrogenirana rastlinska olja (Lubritab), natrijev stearilfumarat (Pruv) itd. (22, 24).

Pretočne lastnosti prahov se lahko z dodatkom majhnih količin drsila bistveno izboljšajo. Pri tem naj bi bili vpleteni različni mehanizmi delovanja (16):

- razpršitev statičnega naboja na površini delca;
- zgladitev površine delca z zapolnitvijo intrapartikularnih por;
- prednostna adsorpcija plinov in hlapov, ki se sicer vežejo na delce;
- fizična ločitev delcev in posledično zmanjšanje van der Waalsovih interakcij;
- adsorpcija delcev drsila na površino granulata, zmanjšanje hrapavosti in trenja med delci.

V ospredju so zlasti naslednji trije:

- **Zmanjšanje trenja**

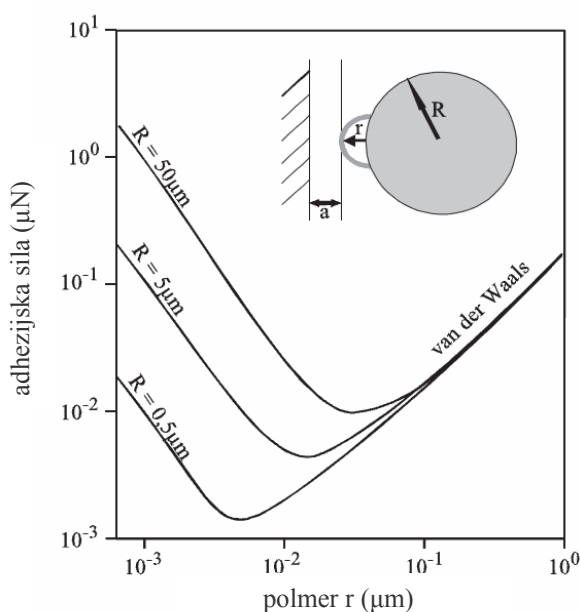
Ker je veliko pravih drsil tudi učinkovitih maziv, je najverjetneje prisotno zmanjšanje trenja med delci. Po adheziji finih delcev na nepravilno oblikovane delce se zgladi površina in zmanjša mehansko zatikanje, ko tečejo ali drsijo. Po drugem načinu naj bi se zmanjšalo trenje med delci zaradi dodatka snovi (drsila), ki ima nižji koeficient trenja kot »bulk« material (24).

- **Antistatični učinek**

Ob rokovanju z mnogimi prahovi dobijo le-ti statični naboj. Dodatek drsila (npr. 1 % magnezijevega stearata, polietilen glikola 4000 ali smukca) naj bi učinkovito zmanjšal nabiranje statičnega naboja v farmacevtskih formulacijah (24).

- **Ločitev delcev**

Skupna lastnost vseh snovi, ki se uporabljajo kot drsila, je majhna velikost primarnih delcev. Kot posledica se na eni strani kaže močna nagnjenost k tvorbi agregatov in aglomeratov, na drugi strani pa se ti delci in agregati močno adsorbirajo na površino večjih delcev v zmesi prahov. Zaradi trdnosti te vezave delujejo kot hrapava površina. To pomeni, da adsorbiran delec drsila poveča minimalno stično razdaljo med dvema delcema, ki interagirata. Poleg tega je zmanjšana tudi stična površina med dvema delcema. Posledica je, da van der Waalove privlačne sile postanejo šibkejše in prevlada gravitacijska sila. Rumpf (4) razlaga zmanjšanje privlačnih sil med hrapavimi površinami s pomočjo poenostavljenega modela, kjer je površinska hrapavost predstavljena s poloblo polmera r , ki je adsorbirana na večjo kroglo s polmerom R (slika 3). Glede na ta pristop je zmanjševanje interakcijskih sil odvisno od polmera poloble (r). Z večanjem velikosti adsorbirane poloble se interakcijske sile med dvema večjima delcema manjšajo in pri neki vrednosti dosežejo minimalno vrednost. Z nadaljnjim povečevanjem polmera r pa privlačne sile zopet postajajo močnejše.



Slika 3: Odvisnost adhezijske sile med prašnima delcema od velikosti površinske hrapavosti (r). R – polmer prašnega delca, a – Hamakerjeva konstanta ($A = 4 \times 10^{-20}$ J). (4)

S tem modelom lahko pojasnimo delovanje drsil na ravni delcev, ki na izboljšanje pretočnih lastnosti vplivajo predvsem z velikostjo delcev in njihovo koncentracijo na površini večjih delcev. Poleg tega lahko iz modela zaključimo, da je lastnost snovi, da deluje kot drsilo, skoraj neodvisna od njene kemijske sestave. To je ugotovil tudi Meyer s sodelavci (4). Proučevali so vpliv drsil v binarnih zmesih prahov. Sile med delci so določevali z merjenjem natezne trdnosti, ki pove velikost obremenitve potrebne za ločitev ene fiksirane plasti prahov od preostale mase. Kemijska narava nanosnovi (tj. snovi s primarnimi delci nanometrskih velikosti) pa se je izkazala kot pomembna pri adsorpciji vlage in ostalih interakcijah, npr. sposobnosti tvorjenja vodikovih vezi. To pomembno vpliva na tvorbo agregatov oz. aglomeratov drsil in če so le-ti preveliki in preštevilni, zmanjšajo sposobnost ugodnega delovanja na pretočne lastnosti. Drsilo, katerega primarni delci malo agregirajo, bolje prekrije površine večjih delcev. S tem se bolj poveča pretočnost prahov kot pri drsilu, ki tvori velike, stabilne aglomerate. Ti so značilni zlasti za delce hidrofilnih snovi, ki tvorijo vodikove in van der Waalsove vezi. Ker je običajno, da vse nanosnovi zaradi svoje majhne velikosti agregirajo, je v binarnih zmesih natezna trdnost odvisna zlasti od velikosti adsorbiranih aglomeratov in ne toliko od velikosti primarnih delcev (4).

1.4 METODE MERJENJA PRETOČNIH LASTNOSTI PRAHOV

Zelo razširjena uporaba prahov v farmacevtski industriji je neizogibno spodbudila razvoj številnih metod za opredelitev njihovih pretočnih lastnosti. Ni presenetljivo, da v podatkovnih bazah najdemo veliko farmacevtske literature, ki skuša povezati različna merila pretoka prahov z njihovim obnašanjem v proizvodnji. Takšna prizadevanja otežuje dejstvo, da je obnašanje prahov večplastno in kompleksno (25). Pri proučevanju pretočnosti prahov se večina raziskovalcev strinja z dvema trditvama: prahovi so kompleksna snov in ne obstaja ena sama metoda, ki bi bila najboljša. Vse ostalo je pogost predmet razprav (20).

Evropska farmakopeja (Ph. Eur.) vsebuje poglavje »Tok prahov« (2.9.36. »Powder flow«) – to je poglavje, ki je usklajeno z ameriško in japonsko farmakopejo – katerega namen je pregled in splošna predstavitev metod merjenja toka prahov, ki se najpogosteje pojavljajo v farmacevtski literaturi. Poleg tega poglavje vsebuje še predloge za standardizacijo teh metod, kar bi bilo koristno zaradi števila metod in njihovih različic (25).

Po Evropski farmakopeji se v strokovni literaturi, ki obravnava merjenje pretočnih lastnosti prahov, najpogosteje omenjajo štiri metode (25):

- **nasipni kot**
- **Carrov indeks oz. Hausnerjevo razmerje**
- **pretočni čas**
- **strižne celice.**

Vsaka od teh osnovnih metod ima nadalje številne različice.

Poleg teh bolj tradicionalnih metod so v uporabi še tri, ki so v Evropski farmakopeji samo omenjene oziroma niso predstavljene (26):

- **vibracijske metode**
- **vrteči boben**
- **praškovni reometer.**

Splošne zahteve za metode merjenja pretočnih lastnosti prahov so: praktičnost, uporabnost, ponovljivost, občutljivost in smiselnost rezultatov. Na točnost meritev vplivajo vsi viri spremenljivosti prahov – fizikalne značilnosti delcev, lastnost »bulk« prahov in proizvodno okolje. Poudariti je potrebno, da samo ena preprosta metoda ne more zadostno in popolno ovrednotiti širokega razpona pretočnih lastnosti, ki smo jim priča v farmacevtski industriji.

Primerna strategija bi bila, da uporabimo več standardiziranih metod in s tem opredelimo različne vidike pretoka (25, 26).

Iz fizikalne narave prahov izhaja, da se nekatere njihove značilnosti razlikujejo v mirovanju in med gibanjem. Zato lahko metode merjenja razdelimo v dve skupini (20, 26):

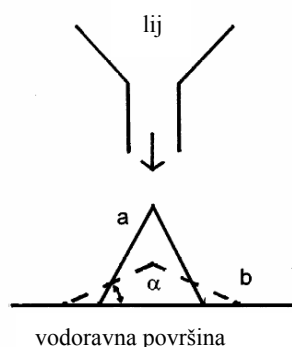
- statične
- dinamične.

Statične metode merjenja temeljijo na lastnostih prahov med mirovanjem. Sem spadajo nasipni kot, Carrov indeks, Hausnerjevo razmerje in strižne celice.

Dinamične metode temeljijo na lastnostih prahov med gibanjem. Vključujejo vrteči boben, pretočni čas, vibracijske metode in praškovni reometer (20).

1.4.1 Nasipni kot (angl. *Angle of repose*)

Prahovi, ki jih spustimo skozi lij, tvorijo na ravni površini pod lijem stožec. Kot plašča stožca glede na horizontalno ravnino imenujemo nasipni kot (slika 4).



Slika 4: Nasipni kot α . Vzorec a je bolj koheziven kot vzorec b. (27)

Merjenje nasipnega kota se uporablja v različnih vejah znanosti za opredelitev pretočnih lastnosti trdnih snovi. Velikost kota je povezana s trenjem med delci ob gibanju. Material, ki ni koheziven in ima dobro pretočnost, se razprostire po večji površini podlage. Nastane nižji stožec in izmerimo manjši nasipni kot v primerjavi s slabo pretočnimi masami (slika 4). Pri teh so kohezijske (v primeru istovrstnih delcev) oziroma adhezijske sile (med različnimi delci) veliko močnejše kot pri prahovih z dobrimi pretočnimi lastnostmi (2, 25).

Stožec nastane z uporabo različnih metod. Osnovne metode za merjenje statičnega nasipnega kota lahko razdelimo v skupine glede na dve pomembni eksperimentalni spremenljivki:

- višina lija, skozi katerega tečejo prahovi, glede na horizontalno površino. Lahko je stalna, lahko pa se spreminja ob nastajanju stožca;
- osnova stožca, na kateri se gradi nasip. Lahko je stalnega premera ali pa se premer stožca prahov ob nastajanju spreminja (25).

V literaturi zasledimo več različic osnovnih metod, med drugimi tudi dinamični nasipni kot, ki ga določamo s pomočjo vrtečega bobna. Ta metoda je predstavljena kot samostojna v enem od naslednjih poglavij.

Prednost metode je njena preprostost z vidika izvedbe in potrebne opreme. Rezultati metode dajejo osnovno podobo o pretočnih lastnostih vzorca, zato je uporabna zlasti kot zgodnji pokazatelj morebitnih težav s pretočnostjo (26).

Nasipni kot ni intrinzična lastnost prahov, zato so rezultati, ki jih dobimo, zelo odvisni od uporabljenih metod za tvorbo stožca. Dva pomisleka izstopata:

- vrh stožca se lahko poruši pod vplivom padajočega materiala. Ta pojav je možno zmanjšati s previdnostjo pri njegovi gradnji;
- lastnosti osnovne ploskve, na kateri nastaja stožec, vplivajo na nasipni kot. Priporočila so, da se uporabi »podobna osnova«, ki jo dosežemo z oblikovanjem stožca prahov na plasti prahov. To izvedemo tako, da uporabimo osnovo s stalnim premerom z dvignjenim zunanjim robom (25).

Nadalje so eksperimentalne težave posledica razslojevanja vzorca in zbitja ali zračnosti prahov ob tvorbi stožca. Kljub težavam se metoda še vedno uporablja v farmacevtski industriji. V literaturi najdemo številne primere, ki kažejo pomen te metode pri napovedovanju proizvodnih težav (25).

Klasifikacija po Carru, predstavljena v Evropski farmakopeji, deli pretočne lastnosti prahov v sedem razredov glede na velikost nasipnega kota (Preglednica 2) (25). Večji nasipni kot pomeni slabše pretočne lastnosti.

Preglednica 2: Razredi pretočnih lastnosti v odvisnosti od izmerjenega nasipnega kota (25).

Pretočne lastnosti	Nasipni kot (°)
Odlične	25–30
Dobre	31–35
Zmerne (pomoč pri toku ni potrebna)	36–40
Sprejemljive (lahko pride do zastoja toka)	41–45
Slabe (potrebno je tresenje, vibriranje)	46–55
Zelo slabe	56–65
Zelo, zelo slabe	> 66

Primeri iz literature kažejo, da se formulacije z nasipnim kotom v območju 40-50 stopinj v proizvodnji zadovoljivo obnašajo. Ko nasipni kot preseže 50 stopinj, je tok prahov redko sprejemljiv za proizvodni proces (25).

1.4.2 Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje (angl. *Compressibility index* / *Hausner ratio*)

Pretočne lastnosti prahov je mogoče ocenjevati tudi na podlagi Carrovega indeksa in Hausnerjevega razmerja, ki sta indirektni meri nasipne gostote, velikosti, oblike, površine in kohezivnosti snovi ter vsebnosti vlage v njej. Vse te lastnosti namreč vplivajo nanju (25).

Postopki za izvedbo metode so opisani v Evropski farmakopeji v poglavjih 2.9.15. »Apparent volume« in 2.9.34. »Bulk density and tapped density of powders«, kjer najdemo več različnih možnosti za določitev teh parametrov (25). Osnovni princip metode je, da izmerimo nasipni volumen in končni zbiti volumen vzorca prahov. Nasipni volumen vključuje vse intra- in interpartikularne prazne prostore. Ob stresanju tega volumna se delci uredijo tako, da zavzamejo minimalni prostor. Je pa med njimi še vedno nekaj praznega in z zrakom napolnjenega prostora. Volumen po stresanju imenujemo zbiti volumen. Ob upoštevanju mase vzorcev dobimo nasipno in zbito gostoto (25, 28). Nato iz zgoraj omenjenih volumnov oziroma alternativno iz gostot izračunamo Carrov indeks (enačba 1) in Hausnerjevo razmerje (enačba 2) (25).

$$\text{Carrov indeks} = 100 \times \frac{V_{\text{nasipni}} - V_{\text{zbiti}}}{V_{\text{nasipni}}} = 100 \times \frac{\rho_{\text{zbita}} - \rho_{\text{nasipna}}}{\rho_{\text{zbita}}} \quad (\text{enačba 1})$$

$$\text{Hausnerjevo razmerje} = \frac{V_{\text{nasipni}}}{V_{\text{zbiti}}} = \frac{\rho_{\text{zbita}}}{\rho_{\text{nasipna}}} \quad (\text{enačba 2})$$

V_{nasipni} nasipni volumen prahov ρ_{nasipna} nasipna gostota prahov

V_{zbiti} zbiti volumen prahov ρ_{zbita} zbita gostota prahov

V splošnem velja, večja kot je sprememba volumna oziroma gostote prahov po stresanju, slabše so pretočne lastnosti. V tem primeru sta tudi Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje večji vrednosti. Farmakopeja navaja sedem razredov pretočnih lastnosti glede na vrednosti Carrovega indeksa in Hausnerjevega razmerja (Preglednica 3) (25).

Preglednica 3: Razdelitev pretočnosti prahov glede na Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje (25).

Carrov indeks (%)	Pretočne lastnosti	Hausnerjevo razmerje
1–10	Odlične	1,00–1,11
11–15	Dobre	1,12–1,18
16–20	Zmerne	1,19–1,25
21–25	Sprejemljive	1,26–1,34
26–31	Slabe	1,35–1,45
32–37	Zelo slabe	1,46–1,59
> 38	Zelo, zelo slabe	> 1,60

Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje ravno tako kot nasipni kot nista intrinzični lastnosti prahov, kar pomeni, da sta odvisna od uporabljene metode. Pomembno je, kako določimo navidezni in končni zbiti volumen ter nasipno in zbito gostoto. Na rezultate vplivajo:

- premer uporabljenega valja;
- število udarcev, da dosežemo zbito gostoto;
- masa vzorca;
- vrtenje vzorca med zbijanjem (25).

Z namenom standardizacije metode je v Evropski farmakopeji naveden predlagan postopek izvedbe metode, ki vključuje standardni volumen valja in maso vzorca (20).

1.4.3 Pretočni čas (angl. *Flow through an orifice*)

Pretočni čas se določa z maso oziroma volumnom prahov, ki v nekem času stečejo skozi vsebnik. Izvedba metode z uporabo lij je v Evropski farmakopeji predstavljena v posebnem poglavju 2.9.16. »Flowability« (po Formulariumu Slovenicum to prevajamo kot »Pretočnost«). Test pretočnosti je namenjen določanju sposobnosti prahov, da tečejo vertikalno pod definiranimi pogoji. Merimo čas, v katerem določen volumen ali masa prahu steče skozi lij, ki je ponavadi standardnih mer. Pretočni časa izražamo na 100 g prahu, rezultate pa podajamo v sekundah in desetinkah sekunde. Daljši kot je pretočni čas, slabše so pretočne lastnosti (2, 3, 25).

Obstajajo številne različice metode toka skozi odprtino. Vse omogočajo vrednotenje prahov z dobrimi pretočnimi lastnostmi in zlasti razlikovanje dobro pretočnih snovi od tistih, ki slabo tečejo. Metode lahko razdelimo na osnovi treh eksperimentalnih spremenljivk (25):

- vrste vsebnika, kjer se nahajajo prahovi. Najpogostejši so valji, lijaki in zalogovniki iz proizvodne opreme;
- velikosti (premera) in oblike uporabljene odprtine – to sta kritična dejavnika pri določanju pretoka prahov. Vpliva kvocient premera spodnje odprtine lij in premera delcev, ki naj bi bil večji od deset. Pri manjših kvocientih se pojavi tako imenovani »vpliv stene« na delce, zaradi česar lahko dobimo lažno predolge rezultate pretočnega časa (21).
- načina merjenja pretoka. Meri se neprekinjeno s pomočjo snemalne naprave ali pa merimo pretok posameznim vzorcem (npr. merimo čas, v katerem 100 g prahov steče skozi lij).

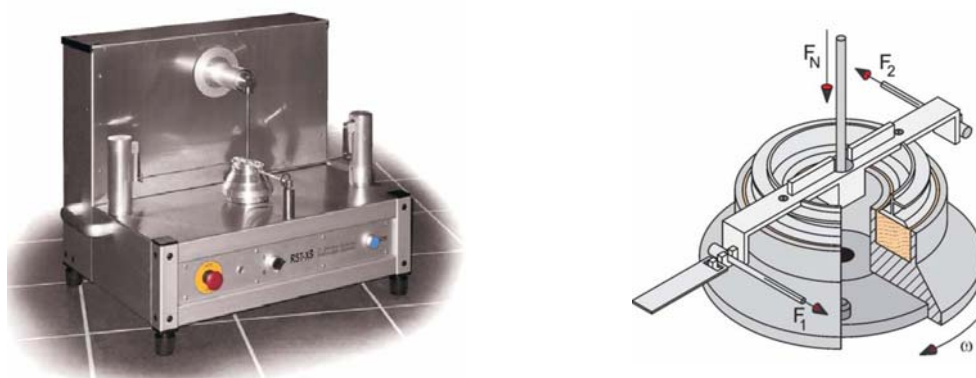
Nekateri raziskovalci pospešujejo tok prahov iz vsebnika z vibracijami, kar pa zaplete primerljivost in interpretacijo rezultatov (25).

Pretočni čas ni intrinzična lastnost prahov. Ker je pretok v veliki meri odvisen od izvedbe metode, splošna lestvica pretočnosti na osnovi te metode ne obstaja. Iz tega sledi, da so primerjave med objavljenimi izsledki težke.

V literaturi najdemo številne pomembne pomisleke v povezavi s to skupino metod. Nanašajo se na premer in obliko odprtine ter na material, iz katerega je narejen vsebnik (kovina, steklo, plastika). Zadnje v povezavi z relativno vlažnostjo prostora vpliva zlasti na elektrostatični naboj prahov. Metoda je uporabna samo za prosto tekoče snovi, se pa tudi pri teh pojavljajo pulzirajoči tokovi in spremembe hitrosti toka ob praznjenju vsebnika (25).

1.4.4 Strižne celice (angl. *Shear cells*)

Obstaja več različnih tipov strižnih celic, ki so lahko v obliki cilindra (angl. cylindrical), obroča (angl. annular) in ploščice (angl. plate). Vse uporabljajo enak princip merjenja, dajejo podobne informacije in rezultate. Najprej utrdimo prah z znano silo, nato merimo strižno silo, ki je potrebna za povzročitev strižne deformacije v plasti prahu, obteženega z enako ali manjšo silo, kot je bila sila, uporabljena pri pripravi vzorca. Pri različnih obremenitvah vzorca prahu izvedemo serijo meritev strižnih sil (slika 5). Z ustrezno aproksimacijo dobljene krivulje določimo intrinzični podatek o trenju in kohezivni naravi materiala (2, 26).



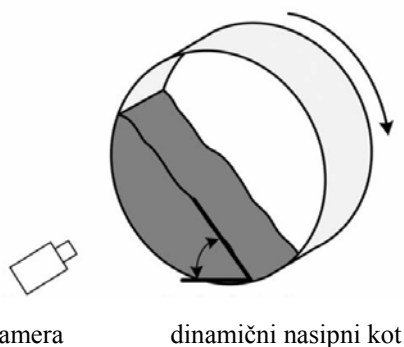
Slika 5: Levo: Primer naprave s strižno celico (RST-XS). Desno: Polovični prerez strižne celice (F_N – navpična obremenitev; F_1 in F_2 – strižni sili, ki se merita; ω – vrtenje). (29)

Metoda strižnih celic omogoča dokaj temeljito in natančneje definirano določanje pretočnih lastnosti prahov, ki jih lahko povežemo z dejansko proizvodno opremo, kot so vsebniki in zalogovniki. Pridobimo lahko vrednosti za širok razpon parametrov (npr. strižne sile, kot notranjega trenja itd.) in izpeljane pretočnostne indekse. Metoda omogoča napoved takšnih oblik, kotov, lastnosti površin in velikost odprtin proizvodne opreme, s katerimi preprečimo ali zmanjšamo težave s pretočnostjo (25, 26).

Pomanjkljivosti metode so, da je časovno potratna, potrebuje velike količine vzorcev in dobro usposobljenega izvajalca meritev. Težave lahko nastopijo tudi, ker pridobimo veliko količino podatkov, ki jih je težko povezati z dejansko pretočnostjo prahov (26).

1.4.5 Vrteči boben (angl. *Avalanche test, Rotating drum, Dynamic angle of repose*)

Metoda vrtečega bobna je dinamična metoda merjenja pretočnih lastnosti, kjer opazujemo drsenje oziroma plazénje slojev prahov med vrtenjem v bobnu, ki je vsaj z ene strani zaprt s prozorno in gladko stranico (slika 6) (16, 25). Vrtenje valja dviguje prahove ob obodu, dokler ne pride zaradi prevlade sile teže do proženja plazju (19). Prahovi so v bobnu izpostavljeni prosto tekočim pogojem, kakršni so v proizvodnji med mešanjem, prenosom, tabletiranjem, kapsuliranjem in pakiranjem. Odkar je bila metoda pred približno 20 leti razvita, so raziskovalci iznašli več pristopov za izvedbo meritve, razvijajo se še novi (26).



Slika 6: Shematski prikaz vrtečega bobna in merjenja nasipnega kota. (19)

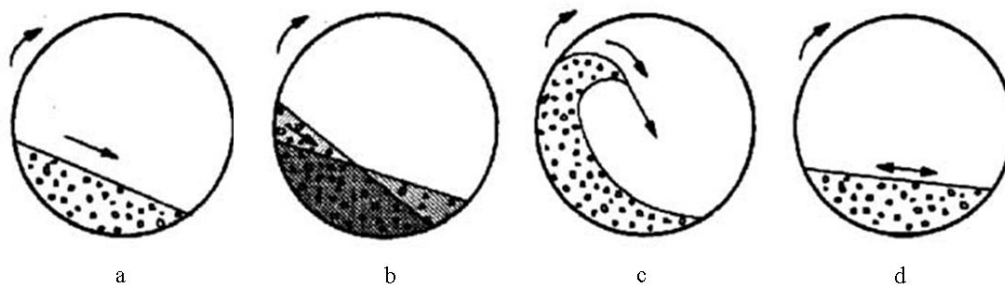
Pri tej metodi se pretočnost prahov povezuje s povprečnim časom oziroma naklonom plasti prahov (t. i. dinamičnim nasipnim kotom), potrebnim, da pri določeni hitrosti vrtenja bobna pride do plazenja ali toka. Krajši kot je ta čas oziroma manjši je kot, boljše pretočne lastnosti ima vzorec prahov. Poleg omenjenega se določuje še raztresenost, ki se povezuje s kohezivnostjo. Nižja vrednost pomeni manj kohezivne prahove in predvidimo lahko bolj enakomeren pretok (16). Časi se merijo fotoelektrično s pomočjo naprave, povezane z vrtečim bobnom (26). Za merjenje naklonov posnamemo vrtenje in plazenje prahov v bobnu s kamero, nato pa s pomočjo računalniškega programa s posnetkov odčitamo ustrezne kote.

Metoda v Evropski farmakopeji ni podrobneje predstavljena (navaja le dva kota, ki ju lahko merimo: dinamični nasipni kot in notranji kot kinetičnega trenja (angl. internal angle

of kinetic friction) (25). Izvedene pa so bile številne študije, kjer so raziskovalci proučevali obnašanje vzorcev v vrtečem bobnu in merili različne parametre: zgornji nasipni kot, spodnji nasipni kot, kot ravnine zdrsa, čas do plazju. Nekateri članki podajajo lastnosti gibanja prahov in povezave med parametri v obliki matematičnih enačb (15, 19, 27, 30, 31).

Prednost te metode pred ostalimi je, da v kratkem času dobimo veliko število meritev proučevanega parametra vzorca, kar poveča statistično pomembnost in zmanjša standardni odklon (25).

Dinamika gibanja delcev v bobnu je odvisna od kohezivnih in adhezivnih lastnosti delcev, velikosti in oblike ter površinske morfologije delcev, vsebnosti vlage v delcih, dimenzij bobna in hitrosti vrtenja bobna. Na sliki 7 so prikazani najpogostejši načini gibanja delcev. Najmanj zapletena oblika gibanja delcev je gibanje v obliki kotaljenja (a), kjer se delci zaradi nastale strmine nepretrgano kotalijo po površini prahov in tvorijo glede na horizontalno bazno linijo dinamični nasipni kot. Če je gibanje prahov v obliki izrazitih plazov (b), je možno meriti zgornji (kot tik pred plazom) in spodnji (kot padlih delcev po plazju) dinamični nasipni kot.



Slika 7: Načini gibanja prahov v vrtečem bobnu; a – kotaljenje, b – plazenje, c – nalivanje, d – zdrsanje. (32)

Ali se bodo delci kotalili ali plazili, je odvisno od hitrosti vrtenja bobna. Pri nižji frekvenci so bolj značilni plazovi, z višanjem frekvence se pojavi kotaljenje. Prehod med oblikama je lahko bolj ali manj izrazit, odvisno od pretočnih lastnosti delcev. Prahovi z boljšimi pretočnimi lastnostmi imajo prehod iz plazov v kotaljenje z večanjem hitrosti vrtenja bolj izrazit. Pri kohezivnih prahovih je kotaljenje lahko nekontinuirano in bolj spominja na

plazenje. Delci z močnimi interpartikularnimi interakcijami z višanjem hitrosti vrtenja bobna nimajo faze kotaljenja in preidejo v naslednji način gibanja, ki se imenuje nalivanje (c). Pri tej obliki gibanja delcev je dinamični nasipni kot težje določiti, ker delci ne ustvarjajo ravnih linij. Četrty način gibanja delcev je zdrsavanje (d), ki se pojavi pri močno kohezivnih prahovih, ki so hkrati slabo adhezivni s površino bobna. Interpartikularne sile so pri teh delcih zelo močne, zato se delci težko plazijo. Ko se zaradi vrtenja bobna naklon prahu poveča, se zaradi slabe adhezije na steno bobna delci povrnejo nazaj v vodoravni položaj, tako da zdrsijo ob steni bobna (21).

1.4.6 Praškovni reometer (angl. *Powder rheometer*)

Reometer je naprava, ki meri strižne napetosti pri različnih strižnih hitrostih. Praškovni reometer je namenjen raziskovanju suhih prahov, njihovih suhih in vlažnih zmesi. Princip merjenja temelji na potiskanju rezila v obliki vijaka po spiralasti poti skozi valj z zaprtim dnom, ki je napolnjen z vzorcem (slika 8).



Slika 8: Levo: Praškovni reometer (FT4). Desno: Potovanje vijaka skozi stolpec prahu. (34)

Potujoče rezilo povzroča premikanje prahov v valju – v območju ob rezilu pride do striženja in prekinitve interpartikularnih vezi med delci. Naprava meri sile, ki ob tem delujejo na rezilo. Pot skozi vzorec določata rotacijska in vertikalna hitrost ter smer premikanja gredi rezila (7, 33).

Glede na smer vrtenja lopatke vijaka stolpec reže (potovanje vijaka navzgor) oziroma potiska prahove pred sabo (smer navzdol). Meritve sil se nato pretvorijo v energijo, ki se je porabila med procesom. Podjetje Freeman Technology, ki je to napravo razvilo za komercialno uporabo, je vpeljalo tudi parametre, s katerimi ovrednotimo pretočne lastnosti prahov. Osnovna sta:

- BFE (angl. basic flow energy): osnovna energija toka; računa se ob potovanju vijaka navzdol proti dnu valja. Takšno gibanje povzroča stiskanje in hiter tok, s čimer simuliramo tok prahov v zaprtem prostoru.
- SE (angl. specific energy): specifična energija; določi se ob premikanju rezila navzgor, kjer prevladuje striženje. Pove, kako se snov upira gibanju v odprtem okolju (16, 34).

Praškovni reometer ima dobro ponovljivost, občutljiv je na majhne reološke razlike in omogoča primerljivost rezultatov. Pred vsako meritvijo naprava namreč izvede standardizirani postopek priprave vzorca, ki razrahlja prahove. S tem se odstrani bodisi zbitost vzorca bodisi prevelika vsebnost zraka. Rezultati so tako manj odvisni od načina shranjevanja, rokovanja in vsipanja prahov v valj (34).

2 NAČRT ZA DELO

V diplomski nalogi bomo merili pretočne lastnosti različnih vzorcev laktoze in mikrokristalne celuloze. Uporabili bomo naslednje metode: vrteči boben, nasipni kot, pretočni čas in Carrov indeks oz. Hausnerjevo razmerje. Iz posameznih vzorcev bomo izdelali tablete s postopkom direktnega stiskanja in izvedli preskus enakomernosti mase tablet.

Analizirali bomo dve skupini vzorcev.

V prvi bodo enokomponentni vzorci, in sicer tri vrste laktoze (α -laktoza monohidrat, laktoza SD in Tablettose 80) in mikrokristalna celuloza (Avicel PH-200). Najprej bomo proučili delovanje vrtečega bobna in rezultate, ki jih daje. Zanimala nas bo analiza prahov v bobnih treh velikosti in pri različnih hitrostih vrtenja. Nato bomo izvedli še ostale metode merjenja pretočnih lastnosti in primerjali rezultate med metodami ter z našimi pričakovanji na osnovi teoretičnega znanja o prahovih. Pričakujemo, da bomo vzorcem, ki imajo večje in bolj okrogle delce izmerili boljše pretočne lastnosti kot ostalim.

Drugo skupino bodo predstavljale zmesi, ki jih bomo pripravili iz α -laktoze monohidrata oziroma Avicela PH-200 in šestih drsil. Ugotavljali bomo spremembe v rezultatih meritev glede na enokomponentne vzorce, zanimal nas bo vpliv naraščajočih masnih deležev drsila na pretočne lastnosti zmesi, kot tudi razlike v učinkovitosti posameznega drsila. Ugotavljali bomo, ali se rezultati med metodami ujemajo. Primerjali jih bomo tudi z enakomernostjo mase tablet. Naša delovna hipoteza je, da bomo zmesem z drsili izmerili boljše pretočne lastnosti kot samim pomožnim snovem in da je enakomernost mase tablet povezana s pretočnimi lastnostmi prahov.

Na podlagi rezultatov merjenja in kvalitativnega opazovanja bomo metode za merjenje pretočnih lastnosti med seboj primerjali z vidika ujemanja rezultatov, ponovljivosti meritev, občutljivosti, prednosti in slabosti.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 VZORCI – POMOŽNE SNOVI ZA DIREKTNO TABLETIRANJE

- α -laktoza monohidrat (mesh 70–100) (DMV International, Nizozemska): kristalinični prahovi z delci, velikimi od 150 do 210 μm .
- Laktoza, pridobljena s sušenjem z razprševanjem (laktoza SD) (Meggles Pharma, Nemčija): je zmes okroglih aglomeratov (kristalov in amorfnih oblik laktoze) in kristalov α -laktoze monohidrata. Razpon velikosti delcev je približno od 100 do 200 μm .
- Tablettose® 80 (Meggles Pharma, Nemčija): aglomerirana α -laktoza monohidrat z velikostjo delcev od 100 do 150 μm ; vzorec je zmes aglomeratov in primarnih delcev.
- Avicel® PH-200 (FMC BioPolymer, ZDA): mikrokristalna celuloza s povprečno velikostjo delcev 180 μm , pridobljena z metodo sušenja z razprševanjem.

3.1.1 Drvila

- Aerosil® 200 (Evonik industries, Nemčija): koloidni silicijev dioksid, amorfen, z majhno velikostjo delcev (povprečna velikost primarnih delcev 15 nm) in veliko specifično površino ($200 \pm 25 \text{ m}^2/\text{g}$, BET metoda) (13).
- Lubritab® (JRS Pharma, Nemčija): hidrogenirano rastlinsko olje, natančneje zmes trigliceridov maščobnih kislin iz semen bombaža. Je v obliki prahov s povprečno velikostjo delcev 104 μm (13).
- Magnezijev stearat (Merck Chemicals, Nemčija): magnezijeva sol stearinske kisline. Ph. Eur. opisuje to pomožno snov kot zmes magnezijevih soli različnih maščobnih kislin, večinoma gre za stearinsko in palmitinsko kislino (25). Prahi so hidrofobni in mastni na otip (13).
- Pruv® (JRS Pharma, Nemčija): natrijev stearilfumarat. V primerjavi z magnezijevim stearatom ima bolj hidrofilen značaj (13). Delci se združujejo v ploščate aglomerate (25).
- Stearinska kislina (Alfa Aesar, Nemčija): nasičena maščobna kislina, v Ph. Eur. je opredeljena kot zmes stearinske in palmitinske kisline, pridobljena iz maščob rastlinskega ali živalskega izvora (25).

- *Smukec* (Lex, Slovenija) - uprašen mineral lojevec, kemijsko hidriran magnezijev silikat. Velikost delcev prahov je odvisna od izvora snovi, tipično se pojavljata dve vrsti – delci manjši od 74 μm oziroma delci manjši od 44 μm (10, 13).

Analizirali smo dve skupini praškastih vzorcev:

1. enokomponentni vzorci: α -laktoza monohidrat, laktoza SD, Tablettose 80 in Avicel PH-200
2. zmesi z drsili: - zmesi α -laktoze monohidrata in po enega drsila v masnih odstotkih 0,1–2,0 % (drsila: Aerosil 200, Lubritab, Mg stearat, Pruv, stearinska kislina, smukec);
- zmesi Avicela PH-200 in po enega drsila v masnih odstotkih 0,1–2,0 % (drsila: Aerosil 200, Lubritab, Mg stearat, Pruv, stearinska kislina, smukec).

3.2 NAPRAVE

Pri eksperimentalnem delu smo uporabljali naslednje naprave:

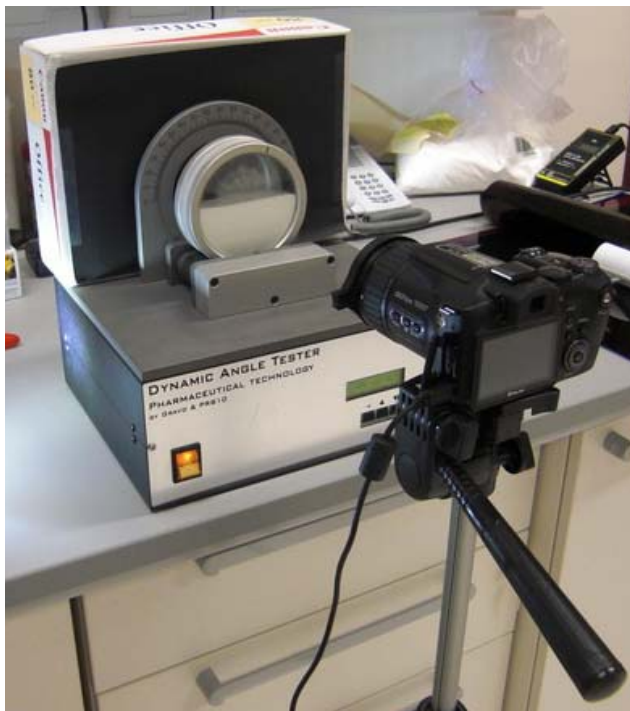
- analitska tehtnica Sartorius, Nemčija,
- precizna tehtnica Kern PFB, Nemčija,
- mešalnik Bioengineering Inversina, Švica,
- vrteči boben Dynamic angle tester, Gravo & PRB10, Slovenija,
- fotoaparati Casio Exilim PRO EX-F1, Japonska,
- mehanski stresalnik Tap Density tester, VanKel, ZDA,
- tabletirka na udarec Kilian SP 300 (IMA), Nemčija,
- osebni računalnik,
- lij za določanje pretočnosti po Ph. Eur.

3.3 METODE MERJENJA PRETOČNIH LASTNOSTI PRAHOV

3.3.1 Vrteči boben

Obstajajo različne izvedbe vrtečih bobnov. Bistveni sestavni deli naprave, ki smo jo mi uporabljali, so: boben, dva vrteča valja, ki ju poganja motor, in nadzorna elektronika z gumbi za nastavljanje želene hitrosti vrtenja (od 2 do 40 obratov na minuto). Vrteča valja vrtita boben, ki je valj s steklenima osnovnima ploskvama in kovinskim plaščem. Sestavljen je iz dveh delov, ki ju staknemo in ga tako trdno zapremo. Uporabljali smo bobne treh različnih velikosti (glede na premer osnovne ploskve) in jih poimenovali mali

($d = 35\text{ mm}$, $h = 10\text{ mm}$), srednji ($d = 56\text{ mm}$, $h = 25\text{ mm}$) in veliki ($d = 100\text{ mm}$, $h = 25\text{ mm}$) bobnen. Vrtenje bobna smo posneli s fotoaparatom, ki smo ga s pomočjo stativa namestili v višino vrtečega bobna. Makro leča, nameščena na objektiv fotoaparata, je bila približno 20 cm oddaljena od predmeta snemanja (slika 9).



Slika 9: Analiza prahov z metodo vrtečega bobna.

V boben smo nasuli vzorec, ga zaprli in namestili v zgoraj opisan položaj. Fotoaparat smo povezali z računalnikom, da smo lahko spremljali sliko na zaslonu in zajemali videoposnetke. Vrtenje bobna smo nastavili na 2 obrata na minuto, pričeli s snemanjem in vklopili napravo. Opazovali smo obnašanje prahov v bobnu, gibanje prašnih delcev in morebitne spremembe skozi čas. Po približno 30 sekundah do 1 minute smo snemanje prekinili in nato po približno petih obratih bobna posneli še en film. Potem smo napravo ustavili, premešali vzorec s pomočjo ročnega tresenja bobna in ves postopek ponovili še pri frekvencah 5, 10, 20 in 40 min^{-1} .

Video posnetke smo analizirali s programom Doki, ki je bil razvit na Katedri za farmacevtsko tehnologijo. Omogoča predvajanje video posnetka po posameznih slikah, avtomatsko preračunavanje časa med dvema izbranimi slikama in merjenje razdalj ter kotov. S pomočjo programa smo za vsak vzorec (za vse tri velikosti bobnov in vse vrtljaje) merili kot, ki ga tvorijo prahovi v bobnu tik pred plazom, t. i. zgornji dinamični nasipni kot.

S to napravo smo analizirali naslednje vzorce (v oklepajih so njihove mase):

- α -laktoza monohidrat, laktoza SD, Tablettose 80 in Avicel PH-200 (mali / srednji / veliki bobni: 3 / 20 / 65 g);
- zmesi α -laktoze monohidrata (veliki bobni: 65 g) oziroma Avicela PH-200 (veliki bobni: 35 g) in enega drsila (Aerosil 200, Lubritab, Mg stearat, Pruv, stearinska kislina in smukec) v masnih odstotkih: 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; 1,0; 1,5 in 2,0 %; hitrost 2 min^{-1} .

3.3.1.1 Priprava zmesi z drsili

Zmesi smo pripravili tako, da smo najprej naredili zmes z najnižjim deležem drsila. α -laktozo monohidrat in Avicel PH-200 smo tehtali na precizni tehtnici, drsila pa na analitski. Prahe smo združili in jih mešali 8 minut v posodi mešalnika Bioengineering inversna na stopnji 6. Ko smo tej zmesi izmerili pretočne lastnosti, smo ji dodali toliko drsila, da smo dobili novo želeno zmes. Ta postopek smo ponavljali do vsebnosti 2,0 % drsila v zmesi. Zaradi manjše napake pri tehtanju na analitski tehtnici smo pripravili večje količine zmesi, kot smo jih nato analizirali; izhajali smo iz 300 g α -laktoze monohidrata in 200 g Avicela PH-200.

3.3.2 **Pretočni čas**

Metodo smo v osnovi izvedli po predpisih Ph. Eur. 7th Ed. v poglavju 2.9.16 *Flowability* (Pretočnost). Steklen lij predpisane velikosti smo pritrdili na stojalo, ki smo ga postavili na delovni pult (slika 10). Višino lija nad podlago smo ohranili konstantno za vse vzorce. Na pult smo pod lij položili list papirja. Tok prahov skozi lij smo snemali s fotoaparatom, ki smo ga namestili na stativ v višino ravnine pulta in povezali z računalnikom. Liju smo zaprli dno s plastično kartico in vanj stresli vzorec. Sprožili smo fotoaparat in odmaknili kartico izpod odprtine. Ko je vzorec v celoti stekel iz lija, smo ustavili snemanje. Za vsak vzorec smo izvedli pet ponovitev (Ph. Eur. predpisuje tri). Po vsakem spustu prahov smo lij spihali s stisnjenim zrakom, med preskusi različnih vzorcev pa smo ga umili z vodo in etanolom.

Merili smo čas, v katerem vzorec steče iz lija. Rezultat podamo v sekundah in desetinkah sekunde na 100 g.



Slika 10: Steklen lij za merjenje pretočnega časa.

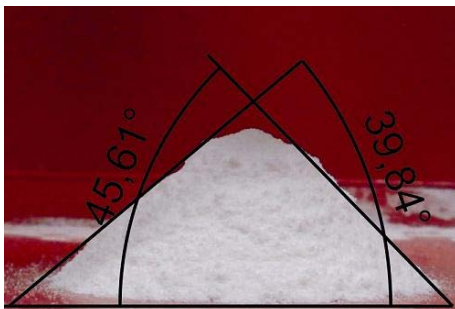
Analizirani vzorci:

- α -laktoza monohidrat (100 g), laktoza SD (65 g), Tablettose 80 (65 g) in Avicel PH-200 (50 g);
- zmesi α -laktoze monohidrata (100 g) oziroma Avicela PH-200 (50 g) in enega drsila (Aerosil 200, Lubritab, Mg stearat, Pruv, stearinska kislina in smukec) – v masnih odstotkih: 0,3; 1,0 in 2,0 %.

3.3.3 Nasipni kot

Izvedba te metode je enaka kot pri toku skozi lij, zato smo ju izvajali sočasno. Meri se nasipni kot, to je kot plašča stožca, ki se oblikuje na ravnini po iztoku prahov skozi lij (slika 11). S pomočjo analize posnetkov v programu Doki smo izmerili levi in desni nasipni kot ter izračunali povprečje.

Analizirani vzorci so bili isti kot pri metodi pretočnega časa.



Slika 11: Prikaz določitve levega in desnega nasipnega kota. (21)

3.3.4 Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje

Merjenje pretočnih lastnosti po tej metodi je obsegalo dva dela. Najprej smo vzorcem določili nasipni in nato zbiti volumen: starirali smo 100 ml steklen merilni valj in vanj počasi vsipali vzorec skozi papirnat lij (do približno 80 ml). Zapisali smo maso in odčitali nasipni volumen vzorca (V_{nasipni}). Merilni valj z vzorcem smo namestili na mehanski stresalnik in stresali s 1250 udarci (slika 12). Odčitali smo zbiti volumen (V_{zbiti1}). Nato smo stresali še s 1250 udarci in ob koncu znova odčitali zbiti volumen (V_{zbiti2}). Če je bila razlika med V_{zbiti1} in V_{zbiti2} manjša ali enaka 2 ml, smo kot končni zbiti volumen upoštevali V_{zbiti2} . V primeru večje razlike od 2 ml smo stresali še tretjič (s 1250 udarci) in V_{zbiti3} zapisali kot končni zbiti volumen. Med posameznimi testiranjmi smo valj spihali s stisnjenim zrakom.

V drugem delu smo iz dobljenih podatkov o masi, nasipnem in zbitem volumnu s pomočjo enačb, predstavljenih v uvodnem poglavju (enačbi 1 in 2), za vsak vzorec izračunali nasipno in zbito gostoto ter Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje.



Slika 12: Mehanski stresalnik za določanje zbitega volumna.

Ta postopek smo izvedli za naslednje vzorce:

- α -laktoza monohidrat, laktoza SD, Tablettose 80 in Avicel PH-200;
- zmesi α -laktoze monohidrata oziroma Avicela PH-200 in enega drsila (Aerosil 200, Lubritab, Mg stearat, Pruv, stearinska kislina in smukec) – v masnih odstotkih: 0,3; 1,0 in 2,0 %.

3.3.5 Izdelava tablet

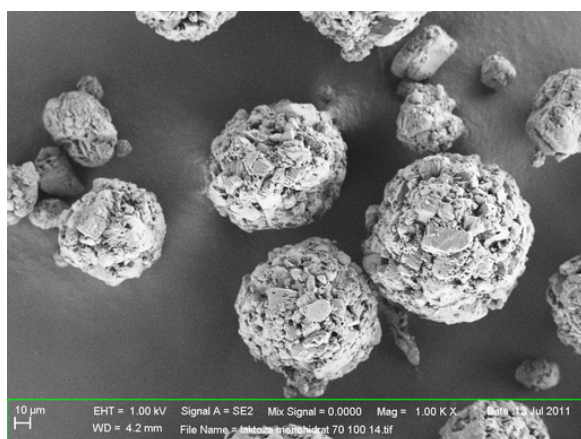
Iz nekaterih vzorcev prahov, ki smo jim določili pretočne lastnosti, smo izdelali tablete z metodo direktnega stiskanja na tabletirki Killian SP 300. Uporabili smo okrogel pečat s premerom 12 mm in ravno površino. S spreminjanjem položaja zgornjega pečata smo dosegli (na oko in otip) primerno trdnost tablet. Tablete smo izdelali iz zmesi α -laktoze monohidrata in Mg stearata, α -laktoze monohidrata in Lubritaba, Avicela PH-200 in Mg stearata ter Avicela PH-200 in Lubritaba. Masna odstotka drsila v zmesi sta bila 0,5 in 2,0 %. Tabletirali smo še sam Avicel in poskusili s stiskanjem 100 % α -laktoze monohidrata, vendar le-te ni bilo mogoče tabletirati. Zaradi prevelikega trenja se spodnji pečat namreč ni pomikal navzdol in matrična vdolbina se ni mogla napolniti. Masa tablet iz laktoze je znašala približno 1000 mg, iz Avicela pa 500–600 mg.

Za vsako serijo tablet smo izvedli preskus enakomernosti mase po Ph. Eur. 7th Ed. (poglavje 2.9.5). Stehtali smo 30 tablet iz vsake serije (Ph.Eur. jih predpisuje 20), za vsako serijo izračunali povprečno maso, določili minimalno in maksimalno maso ter izračunali relativni standardni odklon.

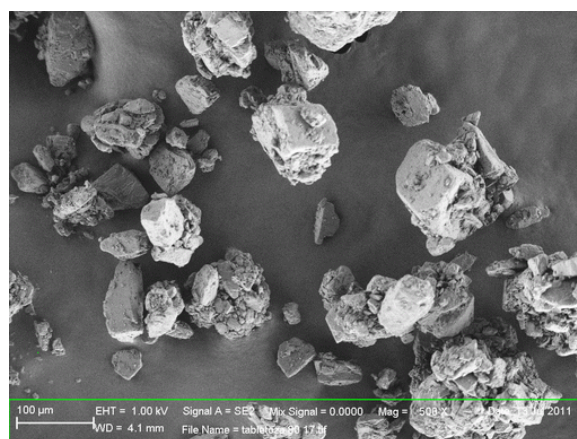
4 REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 MERJENJE PRETOČNIH LASTNOSTI ENOKOMPONENTNIH VZORCEV

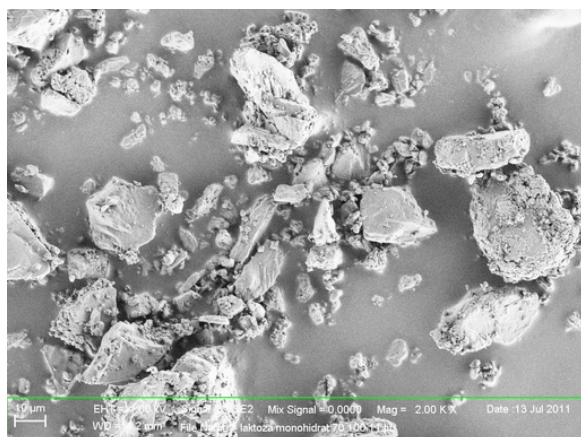
Proučevali smo tri vrste laktoze – laktozo SD, Tablettose 80 in α -laktozo monohidrat – in vrsto mikrokristalne celuloze, Avicel PH-200. Slike 13–16 prikazujejo delce proučevanih prahov posnete z elektronskim mikroskopom.



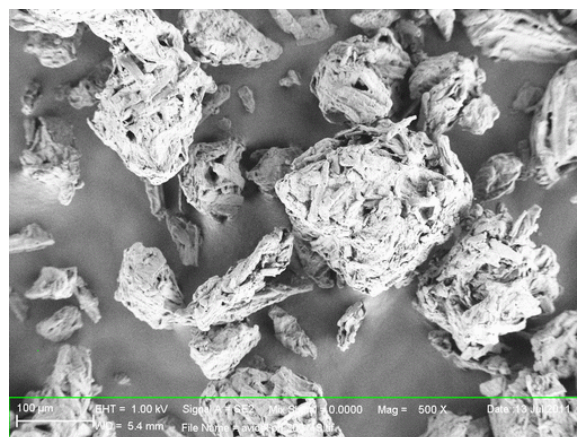
Slika 13: Delci **laktoze SD** pod elektronskim mikroskopom (1000-kratna povečava)



Slika 14: Delci **Tablettose 80** pod elektronskim mikroskopom (500-kratna povečava)



Slika 15: Delci **α -laktoze monohidrata** pod elektronskim mikroskopom (2000-kratna p.)



Slika 16: Delci **Avicela PH-200** pod elektronskim mikroskopom (500-kratna p.)

Laktoza SD (slika 13) je zmes okroglih aglomeratov (le-ti so sestavljeni iz kristalov in amorfne oblike laktoze) in kristalov α -laktoze monohidrata. Delci so veliki okrog 100, tudi do 200 μm . Laktozo SD pridobivajo s postopkom sušenja z razprševanjem suspenzije kristalov α -laktoze monohidrata v nasičeni vodni raztopini laktoze (12). Omogoča izdelavo tablet z direktnim stiskanjem.

Tablettose 80 (slika 14) je aglomerirana α -laktoza monohidrat in ima bolj nepravilne oblike kot laktoza SD. Gre za zmes aglomeratov, velikih od 100 do 150 μm , in primarnih delcev. Namenjena je direktnemu tabletiranju, združuje pretočnost kristalov laktoze in dobro stisljivost drobno mlete laktoze (35).

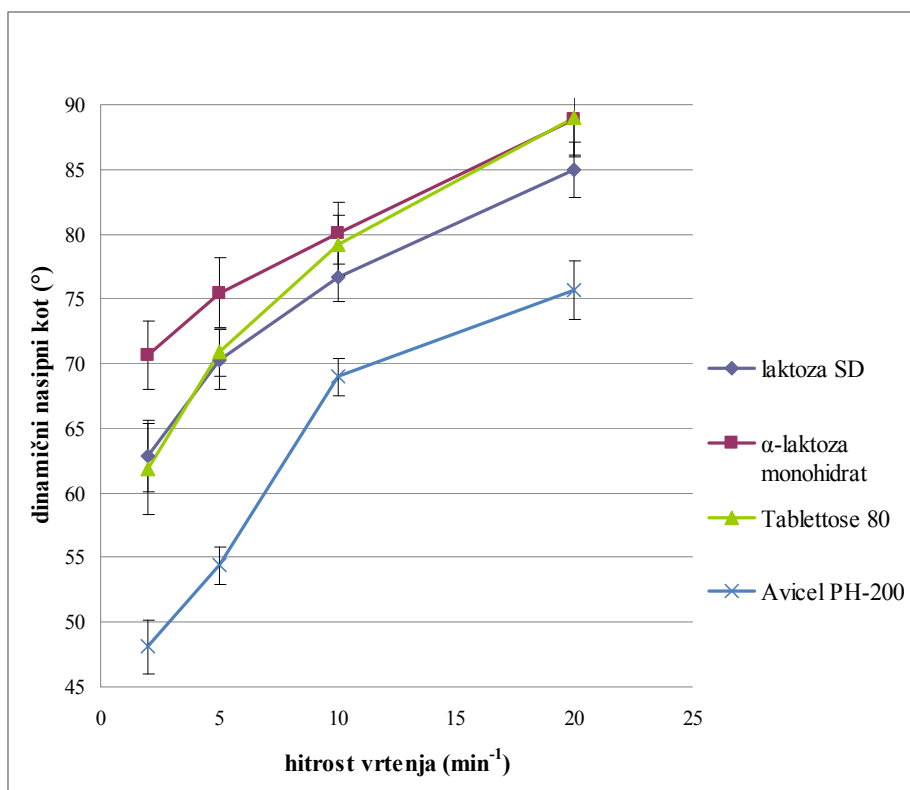
α -laktoza monohidrat (slika 15) so kristalinični prahovi z delci, velikimi od 150 do 210 μm (mesh 70–100).

Avicel PH-200 (slika 16) je mikrokristalna celuloza s povprečno velikostjo delcev 180 μm , pridobljena z metodo sušenja z razprševanjem. Zaradi dobrih pretočnih lastnosti se veliko uporablja pri direktnem stiskanju tablet in izdelavi kapsul (36).

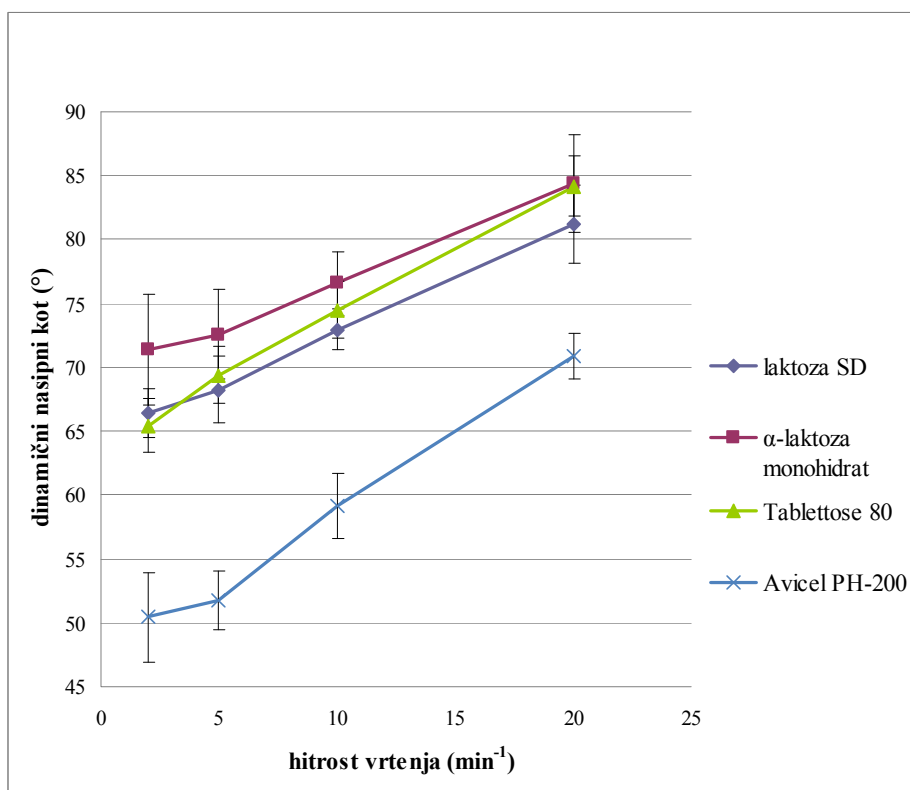
4.1.1 Vrteči boben

Pri analizi smo uporabili bobne treh velikosti (mali, srednji in veliki) in merili naklon, ki ga tvorijo prahovi tik pred plazom (t. i. zgornji dinamični nasipni kot). Slike 17, 18 in 19 prikazujejo aritmetične sredine in standardne odklone izmerjenih kotov v odvisnosti od hitrosti vrtenja.

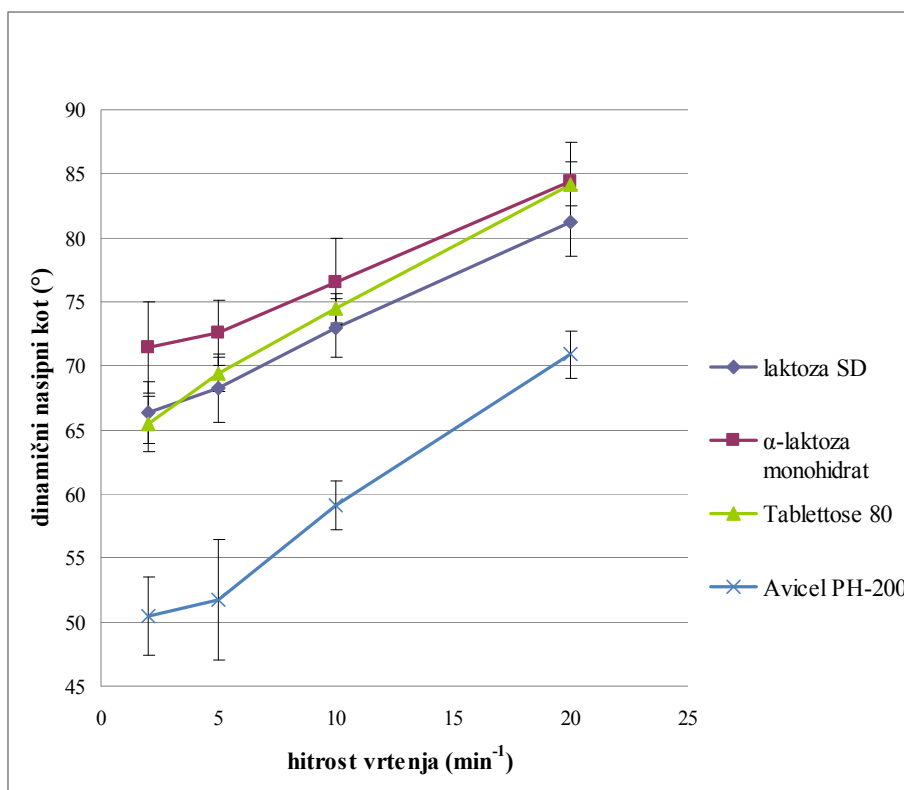
Iz grafov je razvidno, da je velikost nasipnega kota odvisna od hitrosti vrtenja bobna in sicer narašča z večanjem števila obratov na minuto. To velja za vse vzorce in vse tri velikosti bobnov. V povezavi s tem opazimo tudi, da se z večanjem hitrosti vrtenja (od 2 do 20 min^{-1}) med vzorci zmanjšajo razlike v nasipnih kotih in večinoma povečajo standardni odkloni. Občutljivost metode se zmanjša. Poskus smo izvajali tudi pri 40 obratih na minuto, kjer pa se dinamika gibanja delcev spremeni zaradi povečanega vpliva sil vrtenja in čas med plazovi postane zelo kratek, kar otežuje določitev trenutka, ko so prahovi tik pred plazom. Zaradi tega smo dobili nenatančne meritve in jih nismo vključili v končne rezultate.



Slika 17: Dinamični nasipni kot v odvisnosti od hitrosti vrtenja – veliki boben.



Slika 18: Dinamični nasipni kot v odvisnosti od hitrosti vrtenja – srednji boben.



Slika 19: Dinamični nasipni kot v odvisnosti od hitrosti vrtenja – mali boben.

Če na grafih primerjamo posamezne vzorce, ugotovimo, da imajo vzorci laktoz večje nasipne kote kot Avicel PH-200, največje vrednosti izkazuje α -laktoza monohidrat. Razlika med njo in Avicelom znaša od 11 do 30 stopinj, odvisno od bobna in hitrosti vrtenja. Laktoza SD in Tablettose 80 se v večini primerov dobro ločita od α -laktoze monohidrata – razlike v kotih so večje od standardnih odklonov posameznih točk – med seboj pa imata podobne kote. Večji dinamični nasipni kot pomeni slabše pretočne lastnosti, torej ima glede na rezultate Avicel najboljšo pretočnost in α -laktoza monohidrat najslabšo. Laktoza SD in Tablettose 80 sta vmes in se v pretočnih lastnostih malo razlikujeta.

Primerjava rezultatov bobnov različnih velikosti kaže, da se za iste vzorce izmerjeni koti in njihovi standardni odkloni razlikujejo. Koti se spreminjajo brez pravila, standardni odkloni pa se večajo od velikega bobna proti malemu. Ocenimo lahko, da veliki boben daje bolj natančne in občutljive rezultate od ostalih dveh (zaradi največjih razlik v pretočnih lastnostih in najmanjših SD) in tako najbolje zajame dinamiko gibanja prahov. V malem bobnu je vpliv sten bobna na rezultate največji.

Poleg merjenja nasipnih kotov lahko gibanje vzorcev v bobnu opišemo tudi kvalitativno. Z opazovanjem premikanja prahov in oblike plazov smo pridobili prvi vtis o pretočnih

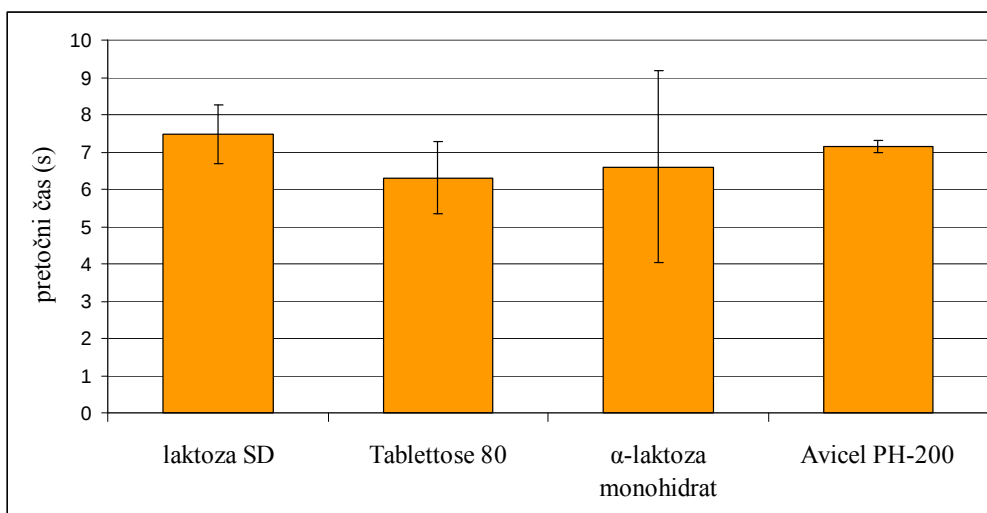
lastnostih vzorcev. Za vzorec Avicela je bilo značilno stalno drsenje zgornjih plasti prahov – gibanje v obliki kotaljenja (Uvod, slika 7a) – in s posameznimi izrazitejšimi plazovi – gibanje v obliki plazov (Uvod, slika 7b). To zadnje gibanje je bilo značilno tudi za vse vrste laktoz. Laktoza SD je tvorila dokaj enakomerne in izrazite plazove, Tablettose pa manj izrazite in manjše. Na pogled najslabšo pretočnost (kar je potrdila tudi kvantitativna analiza) smo opazili pri α -laktozi monohidratu – plazovi so bili neenakomerni in spremenljivi ter nesimetrični glede na obe stekleni ploskvi. Prahovi so se kepili.

Pri delu z vrtečim bobnom smo spoznali nekatere slabosti te metode; največja je analiza video posnetkov, kjer sta izbira trenutka, ko so delci tik pred plazom, in meritev dinamičnega nasipnega kota dokaj subjektivni in zato prispevata k napaki pri merjenju. Težave smo imeli še z lepljenjem prahov na steklo bobna in z različnim načinom gibanja delcev ob steklu oziroma v sredini bobna.

4.1.2 Pretočni čas

Poskuse toka posameznih vzorcev skozi lij smo posneli s kamero in iz videoposnetkov določili pretočni čas. Pri izvedbi metode smo imeli težave s ponovljivostjo poskusov – zlasti pri α -laktozi monohidratu. Isti vzorec je pri enem poskusu neprekinjeno stekel skozi stekleni lij, pri naslednjem pa se je zatikal, adheriral na stene lija in bi pretočni čas lahko opredelili kot neskončni; v celoti je stekel samo pod vplivom udarcev po liju. Za večjo primerljivost rezultatov smo zato tekom vseh poskusov enakomerno udarjali po steklenem liju.

Slika 20 prikazuje aritmetične sredine in standardne odklone pretočnih časov proučevanih vzorcev. Najkrajši čas ima Tablettose 80 (6,3 s), sledita α -laktoza monohidrat (6,6 s) in Avicel PH-200 (7,2 s), najdaljši čas ima laktoza SD (7,5 s). Čim krajši je čas, v katerem prahovi stečejo skozi lij, tem boljše pretočne lastnosti lahko pripišemo takemu vzorcu. Vendar v našem primeru na podlagi dobljenih rezultatov ne moremo trditi, da smo ugotovili pomembne razlike v pretočnih lastnostih proučevanih vzorcev. Razlike med časi so majhne, poleg tega izstopa velik standardni odklon α -laktoze monohidrata, katere rezultati so zaradi zgoraj opisanih težav očitno nenatančni. Vrstni red vzorcev glede na pretočnost se razlikuje od razvrstitve pri metodi vrtečega bobna, po kateri najboljše pretočne lastnosti izkazuje Avicel, najslabše α -laktoza monohidrat, preostali, laktoza SD in Tablettose 80, sta vmes.

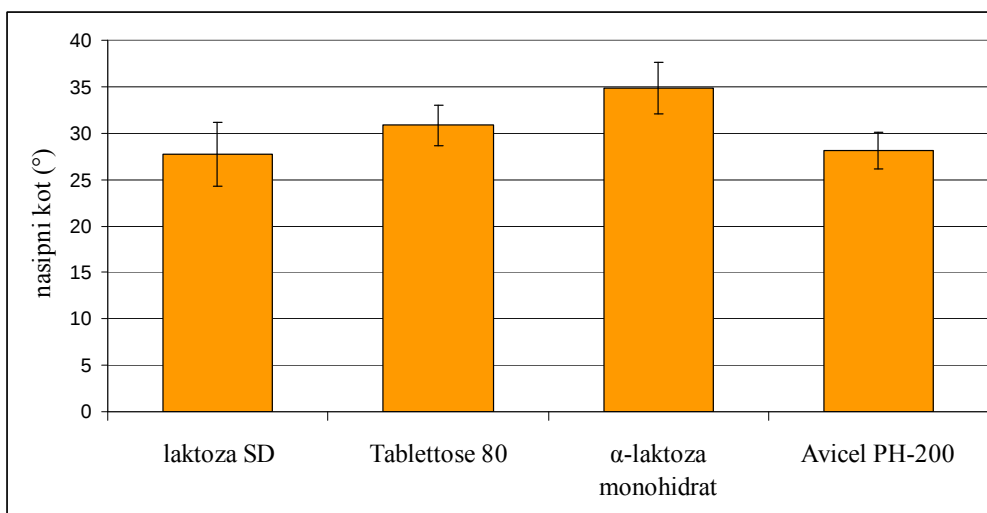


Slika 20: Pretočni časi enokomponentnih vzorcev.

Eden od vzrokov za slabšo ponovljivost meritev je naelektrenost delcev zaradi mešanja v pateni in vsipanja v lij, pomembno je k nabiranju naboja na delcih prispevala še nizka relativna vlažnost v laboratoriju v času analize (16 %). Prahovi so se sprijemali med seboj in adherirali na steklo, zlasti znotraj najožjega del lija. V prihodnje bi morali uporabiti kovinski lij in primerjati rezultate. Nadalje so napake lahko posledica razlik v velikosti delcev in nasipni gostoti analiziranih prahov. Mase vzorcev smo zaradi tega sicer ustrezno prilagodili, še vedno pa je lahko vzrok, da je Avicel nepričakovano imel daljši pretočni čas od α -laktoze monohidrata, v njegovi dvakrat manjši nasipni gostoti in večjih delcih. Pri analizah z lijem vpliva na pretočnost poleg adhezijskih in kohezijskih interakcij med delci ter gravitacije, oblike in gladkosti delcev še razmerje med velikostjo delcev in odprtino lija. To zadnje govori v prid majhnim delcem – večji kot je kvocient premerov odprtine lija in delcev, lažje stečejo delci skozi lij. Manj delcev je v stiku s steklom in tako je manjši vpliv stene (21). To lahko povežemo z Avicelom in laktozo SD, ki imata izmed vzorcev v povprečju največje delce in smo jima z lijem s premerom cevi 10 mm izmerili najdaljše čase.

4.1.3 Nasipni kot

Merjenje nasipnega kota je potekalo na posnetkih stožcev prahov, ki so se tvorili ob izvedbi metode pretočnega časa. Za vse štiri vzorce smo izmerili leve in desne nasipne kote ter izračunali povprečja, ki so prikazana na sliki 21.



Slika 21: Nasipni koti enokomponentnih vzorcev.

Največji kot smo izmerili pri α -laktozi monohidratu, 34,8 stopinj, 4 stopinje manj meri nasipni kot Tablettose 80, sledita laktoza SD in Avicel PH-200 s kotom približno 28 stopinj. Najnižjo standardno deviacijo ima Avicel (2,0), najvišjo pa laktoza SD (3,4). Velikost statičnega nasipnega kota ima enak pomen kot pri dinamičnem nasipnem kotu (večje vrednosti pomenijo slabše pretočne lastnosti), torej imata glede na to metodo najboljšo pretočnost Avicel in laktoza SD, sledi Tablettose 80, najslabše pretočne lastnosti izkazuje α -laktoza monohidrat. Vrstni red se ujema z razvrstitvijo pri metodi vrtečega bobna.

Po Carrovi klasifikaciji (Preglednica 2) spada glede na izmerjen nasipni kot α -laktoza monohidrat v zgornjo mejo skupine z dobrimi pretočnimi lastnostmi, vsi ostali vzorci naj bi imeli odlične pretočne lastnosti. Je pa ta razvrstitev nezanesljiva, ker so rezultati merjenja nasipnega kota odvisni od pogojev merjenja (dimenzije lija, višina lija nad podlago, naelektrenost delcev, relativna vlažnost).

4.1.4 Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje

Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje izračunamo iz podatkov o nasipni in zbiti gostoti vzorcev. Razlika med gostotama oziroma primerjava razlik različnih vzorcev nam lahko služi za oceno pretočnih lastnosti. Za snovi z dobrimi pretočnimi lastnostmi je značilna manjša razlika v gostotah kot pri snoveh s slabšo pretočnostjo. V primeru, da imajo vzorci zelo različne nasipne gostote, absolutne vrednosti razlik ne omogočajo dobre primerjave.

Le-to omogočata Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje, za katera velja, da večja vrednost pomeni slabše pretočne lastnosti in obratno.

V preglednici 4 so prikazane nasipne in zbite gostote proučevanih enokomponentnih vzorcev ter pripadajoče vrednosti Carrovega indeksa in Hausnerjevega razmerja.

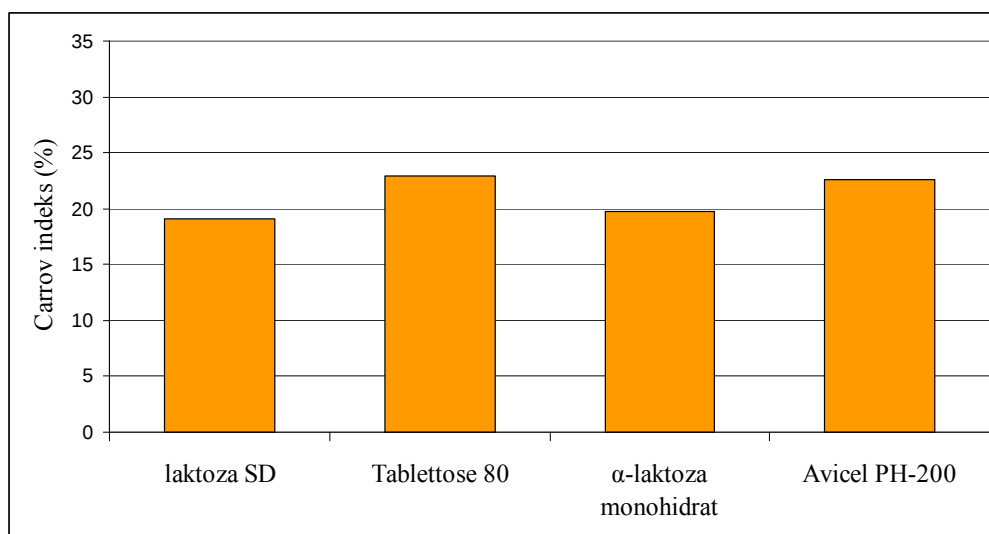
Preglednica 4: Nasipne in zbite gostote enokomponentnih vzorcev ter pripadajoče vrednosti Carrovega indeksa in Hausnerjevega razmerja.

	nasipna gostota (g/ml)	zbite gostota (g/ml)	Razlika gostot (g/ml)	Carrov indeks (%)	Hausnerjevo razmerje
Laktoza SD	0,60	0,74	0,14	19,0	1,24
Tablettose 80	0,59	0,77	0,18	22,9	1,30
α -laktoza monohidrat	0,75	0,93	0,18	19,8	1,25
Avicel PH-200	0,36	0,46	0,10	22,6	1,29

Iz preglednice je razvidno, da se nasipne gostote vzorcev razlikujejo; Avicel PH-200 ima dvakrat manjšo kot α -laktoza monohidrat, njej sta bliže laktoza SD in Tablettose 80 s skoraj enakima nasipnima gostotama. Nasipna gostota je odvisna od gostote samih delcev prahov in ureditve delcev v merilnem valju. S stresanjem valja se nasipani delci preurejajo v drugačno prostorsko ureditev in zbližujejo, zato se gostota povečuje do končne zbite gostote.

Do razlik v razmerju med nasipno in zbito gostoto pride zaradi interpartikularnih interakcij v prahovih, ki slabijo njihove pretočne lastnosti. Pri prahovih z dobrimi pretočnimi lastnostmi so interpartikularne interakcije majhne, kar omogoča nasipanim delcem, da lažje zdrsijo drug mimo drugega in tako že brez stresanja dosežejo bolj zbito stanje, zato je razlika med zbitim volumnom in nasipnim volumnom prahu manjša. Posledično imajo prahovi z dobrimi pretočnimi lastnostmi manjši Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje. Pri prahovih s slabimi pretočnimi lastnostmi so interpartikularne interakcije večje, kar delcem otežuje, da bi drseli drug mimo drugega in so takšni delci manj zbiti. Pri prahovih s slabimi pretočnimi lastnostmi je zato razlika med zbitim in nasipnim volumnom večja in sta posledično tudi Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje večja (21).

Izračunane vrednosti Carrovega indeksa in Hausnerjevega razmerja se med proučevanimi vzorci malo razlikujejo (slika 22). Najnižji indeks imata laktoza SD (19,0 %) in α -laktoza monohidrat (19,8 %), najvišjega Avicel (22,6 %) in Tablettose 80 (22,9 %). Enak vrstni red dobimo glede na Hausnerjevo razmerje. Glede na Carrovo lestvico (Preglednica 3) to teoretično pomeni, da imata prva dva vzorca zadovoljive pretočne lastnosti, druga dva pa sprejemljive (meja je pri 21 %). Ker pa ležijo vrednosti zelo blizu mej razredov in so razlike med njimi majhne, lahko rečemo, da s to metodo nismo ugotovili bistvenih razlik v pretočnih lastnostih analiziranih vzorcev.



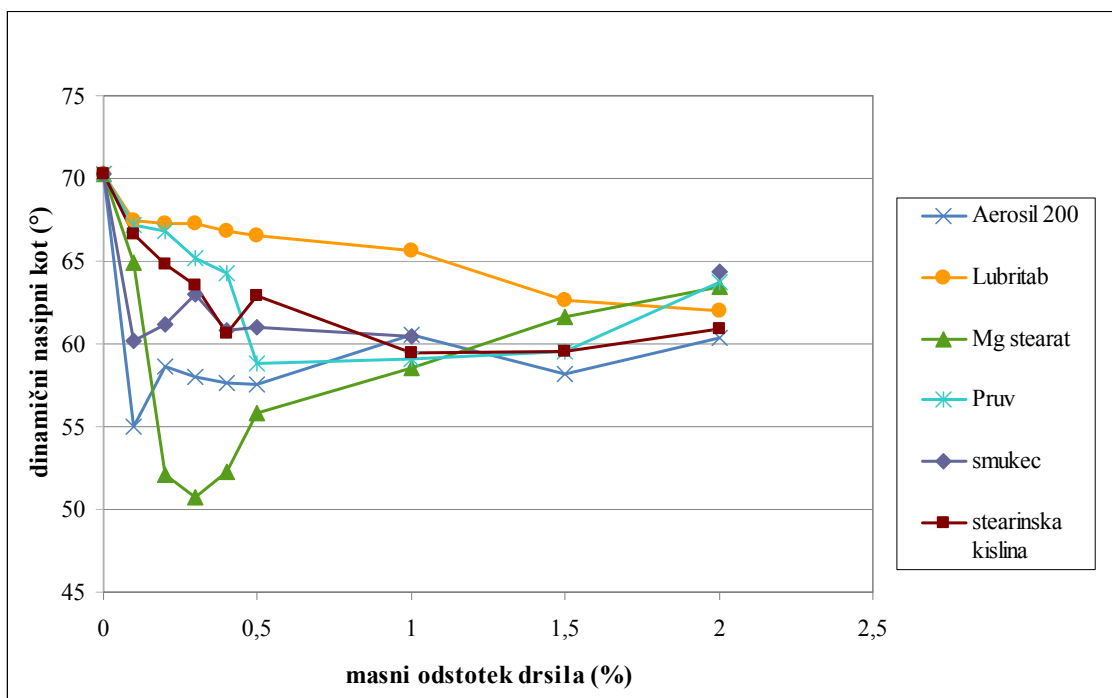
Slika 22: Carrovi indeksi enokomponentnih vzorcev.

4.2 VPLIV DRSIL NA PRETOČNE LASTNOSTI PRAHOV

Pripravili smo zmesi prahov z drsili, ki so bile sestavljene iz bodisi α -laktoze monohidrata bodisi Avicela PH-200 in enega izmed šestih drsil (Aerosil 200, Lubritab, Mg stearat, Pruv, stearinska kislina in smukec), in jih analizirali z istimi štirimi metodami kot enokomponentne vzorce.

4.2.1 Zmesi α -laktoze monohidrata z drsili

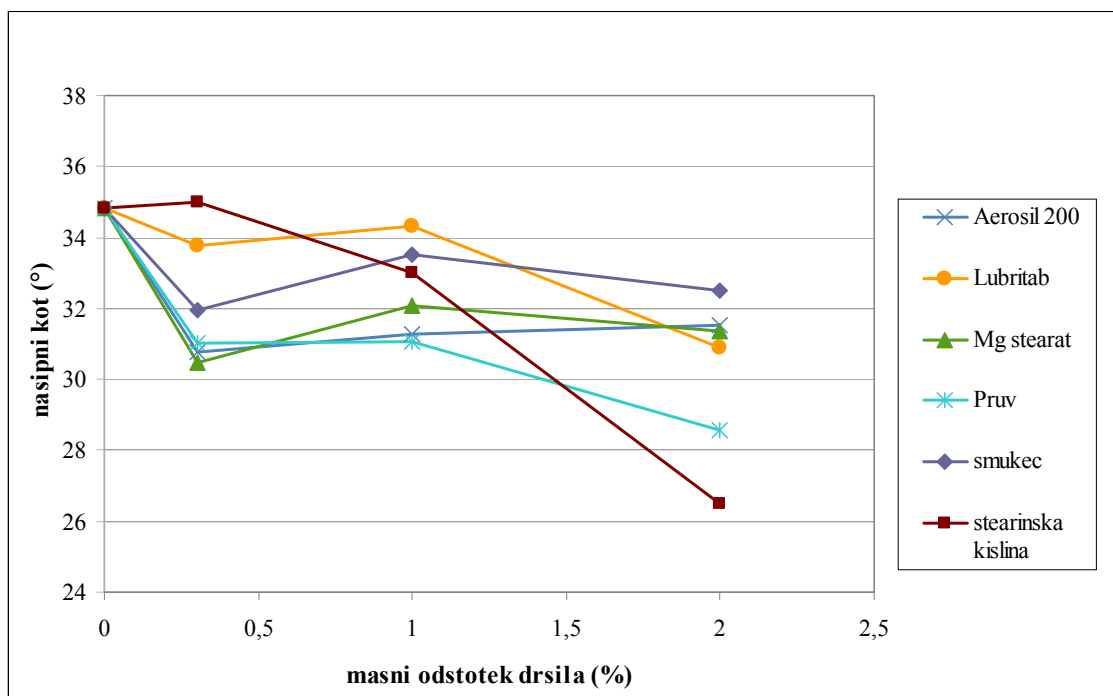
Rezultat analize zmesi je prikaz odvisnosti merjenega parametra od masnega odstotka posameznega drsila v zmesi (slike 23–26).



Slika 23: Dinamični nasipni kot zmesi α -laktoze monohidrata z drsilom v odvisnosti od masnega odstotka drsila.

Z metodo vrtečega bobna smo merili dinamični nasipni kot, ki je za vse zmesi α -laktoze monohidrata in drsil manjši v primerjavi s samo laktozo (slika 23). Za koliko se vrednosti kota zmanjšajo je odvisno od vrste drsila in masnega odstotka v zmesi. Največje razlike med vplivi posameznih drsil so pri nizkih odstotkih (do 0,5 %) – približno 15 stopinj razlike med Lubritabom in Mg stearatom, pri 2,0 % se velikosti kotov dokaj izenačijo (razlika med Aerosilom in smukcem ni večja od 5 stopinj). Rezultati te metode torej kažejo, da dodatek kateregakoli drsila α -laktozi monohidratu izboljša njene pretočne lastnosti. Prikazuje pa graf še druge zanimive značilnosti zmesi z drsili. Največje zmanjšanje nasipnega kota povzroči Mg stearat in to že pri 0,3 % zmesi (za 20 stopinj). Če nato delež povečujemo, kot začne hitro naraščati. Podobno hitro a manjše znižanje kota (pri 0,1 %) je značilno za Aerosil (za 15) in smukec (10 stopinj), vendar se potem z večanjem masnega odstotka vrednosti kota ne spremenijo v takšni meri kot pri Mg stearatu. Pruv doseže največji učinek pri 0,5–1,5 odstotkih. Stearinska kislina in Lubritab potrebujeata najvišje deleže v zmesi za maksimalno zmanjšanje kota (1,5–2,0 %).

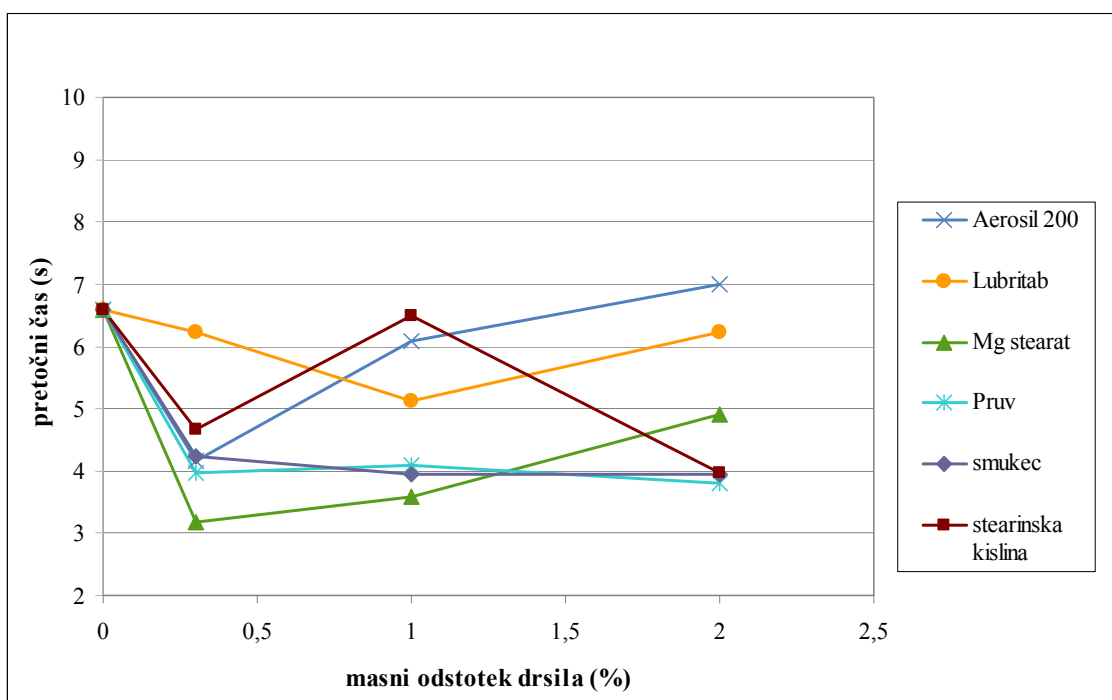
Rezultati, ki jih daje metoda nasipnega kota (slika 24), se v večini ujemajo z zgoraj navedenimi.



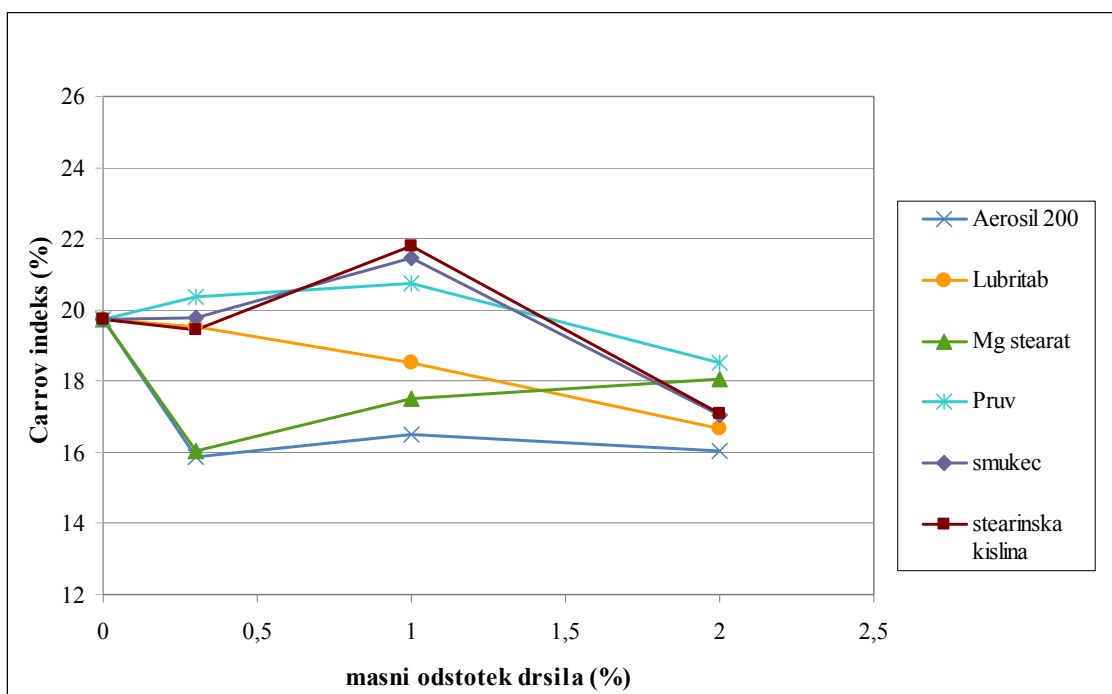
Slika 24: Nasipni kot zmesi α -laktoze monohidrata z drsilom v odvisnosti od masnega odstotka drsila.

Vsem zmesem smo izmerili nižje nasipne kote, kot jih ima enokomponentna snov (slika 24). Pri 0,3 % ima najnižji kot Mg stearat (za 5 stopinj manj od same laktoze), sledi Aerosil 200; oba dosežeta v tej točki svoj minimum. Zopet sta stearinska kislina in Lubritab tisti drsili, ki imata najnižje kote pri najvišjem masnem odstotku, 2 %. Pri Pruvu in stearinski kislini smo v povprečju izmerili najnižje nasipne kote od vseh meritev, medtem ko je bil pri prejšnji metodi najbolj učinkovit Mg stearat. Vendar sta deleža dodanega drsila zelo različna.

Podobno kot pri enokomponentnih vzorcih smo imeli tudi pri določenih zmeseh z drsili težave z merjenjem pretočnega časa zaradi zatikanja pri toku in adhezije delcev na steklo. Pri nekaterih vzorcih smo pretočni čas določili tako, da smo odšteli čas, ko vzorec ni tekkel. Če primerjamo rezultate pretočnega časa s prejšnjima metodama, lahko prav tako največje znižanje parametra ugotovimo pri Mg stearatu pri 0,3 % zmesi (slika 25), nato se krivulja zopet obrne navzgor. Zmesi s tem drsilom imajo najmanjše standardne odklone. Učinkovita sta tudi Pruv in smukec ter pri nižjih masnih deležih Aerosil. Stearinska kislina ima najmanjše čase pri 2,0 %.



Slika 25: Pretočni čas zmesi α -laktose monohidrata z drsilom v odvisnosti od masnega odstotka drsila.



Slika 26: Carrov indeks zmesi α -laktose monohidrata z drsilom v odvisnosti od masnega odstotka drsila.

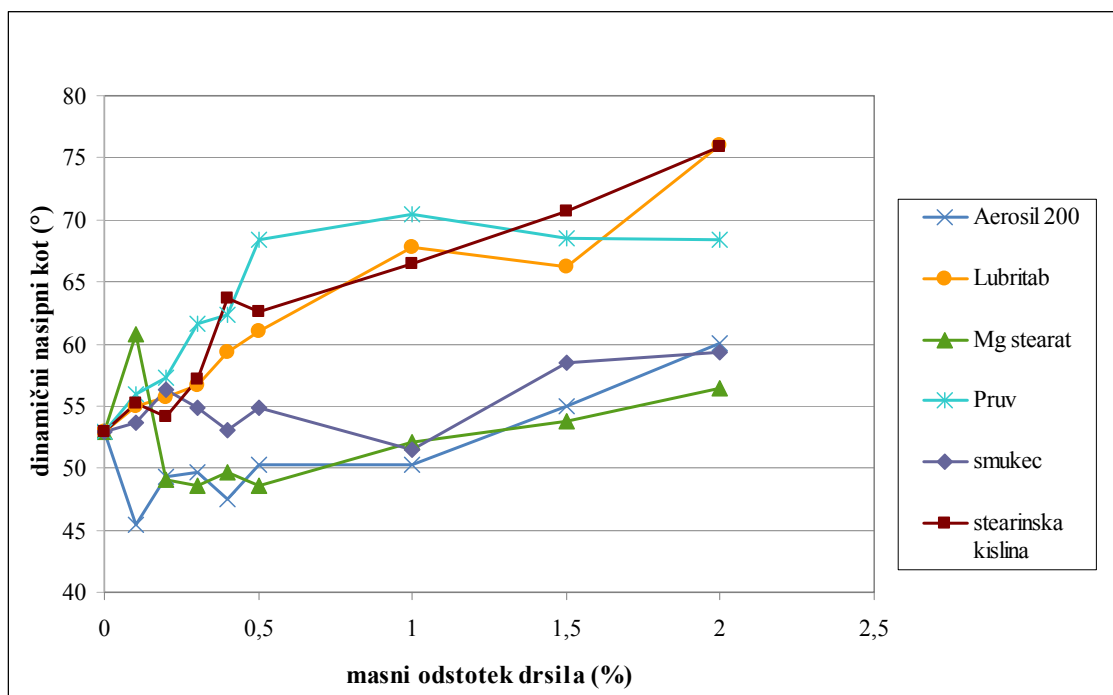
Carrov indeks same laktoze znaša 19,8 in se najbolj zmanjša pri 0,3 % zmesi z Mg stearatom (16,0) oziroma Aerosilom (15,8) (slika 26). Rezultati ponovno kažejo, da Mg stearat najbolj učinkovito izboljša pretočne lastnosti pri 0,3 % zmesi, pri višji deležih pa se pretočnost poslabša. Zmesi z Lubritabom z večanjem deleža vrednost indeksa pada. Tudi smukec in stearinska kislina imata najnižje vrednosti pri 2,0 % zmesi. Za zmesi s Pruvom so značilne majhne spremembe indeksa (do 1 % navzgor in navzdol).

Če povzamemo rezultate, je razvidno, da dodatek drsil α -laktozi monohidratu izboljša njene pretočne lastnosti. To smo pričakovali, saj se zmesem za tabletiranje oziroma kapsuliranje dodajajo drsila ravno s tem namenom. Majhni primarni delci drsil se namreč adherirajo na nepravilno oblikovane delce pomožnih snovi, s tem se zgladi površina in zmanjša mehansko zatikanje, ko tečejo ali drsijo. Poleg zmanjšanja trenja adsorbiran delec drsila poveča minimalno stično razdaljo in zmanjša stično površino med dvema delcema, ki interagirata. S tem van der Waalsove privlačne sile postanejo šibkejše in prevladajo gravitacijske sile (24).

Nadalje ugotovimo, da je velikost vpliva drsila na pretočne lastnosti α -laktoze monohidrata odvisna od njegovega deleža v zmesi, ki pa se med drsili razlikuje. Najbolj očitno je to pri Mg stearatu, ki je v vlogi pravega drsila bolj učinkovit pri majhnih deležih (0,3 % glede na rezultate) kot pri večjih, npr. 2,0 %. Pomembno izboljšanje pretočnosti dosežemo tudi že z majhnimi deleži Aerosila 200, pri katerem pa nadaljnje povečevanje količine drsila v zmesi le malo poslabša pretočne lastnosti zmesi. Smukec in Pruv obetata najboljše rezultate v območju med 0,5 in 1,5 masnega deleža, stearinska kislina od 1 do 2 %. Glede na rezultate potrebujemo pri Lubritabu največji masni odstotek v zmesi za primerljivo izboljšanje pretočnih lastnosti z ostalimi drsili.

4.2.2 Zmesi Avicela PH-200 z drsili

Rezultati merjenja dinamičnega nasipnega kota zmesi Avicela z drsili (slika 27) se razlikujejo od tistih pri α -laktozi monohidratu.

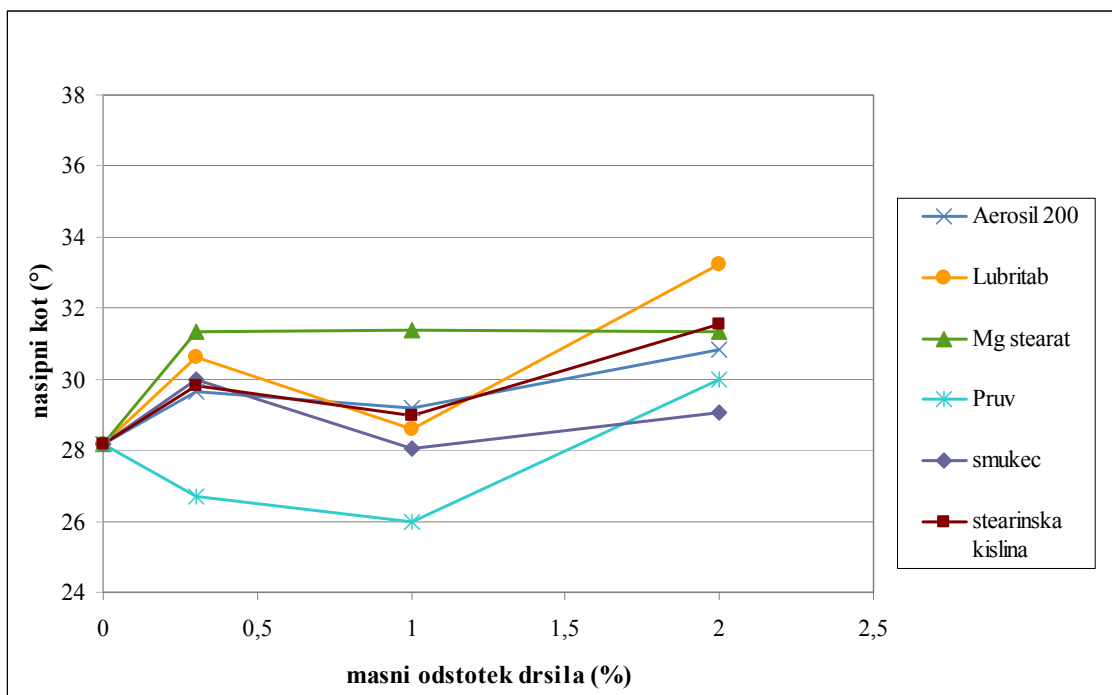


Slika 27: Dinamični nasipni kot zmesi Avicela PH-200 z drsilom v odvisnosti od masnega odstotka drsila.

Na podlagi rezultatov merjenja dinamičnega nasipnega kota (slika 27) lahko drsila razdelimo v tri skupine. Prvo skupino sestavljata Mg stearat in Aerosil, s katerima v zmesi s koncentracijo do 0,5 % dosežemo znižanje kota v primerjavi s čistim Avicelom (za 5 do 8 stopinj), nato se njuni koti postopoma izenačijo oziroma tudi presežejo začetnega. Izstopa pa povečanje nasipnega kota pri 0,1 % zmesi Mg stearata za 8 stopinj. Ob dodajanju smukca se nasipni koti do 1,0 odstotne vsebnosti ne spreminjajo veliko, nato narastejo. Tretjo skupino oblikujejo Lubritab, Pruv in stearinska kislina, katerih koti naraščajo že od 0,1 % koncentracije v zmesi in najvišje vrednosti dosežejo pri 1,0 % (Pruv) oziroma 2,0 % zmesi s 15–23 stopinjami več glede na sam Avicel.

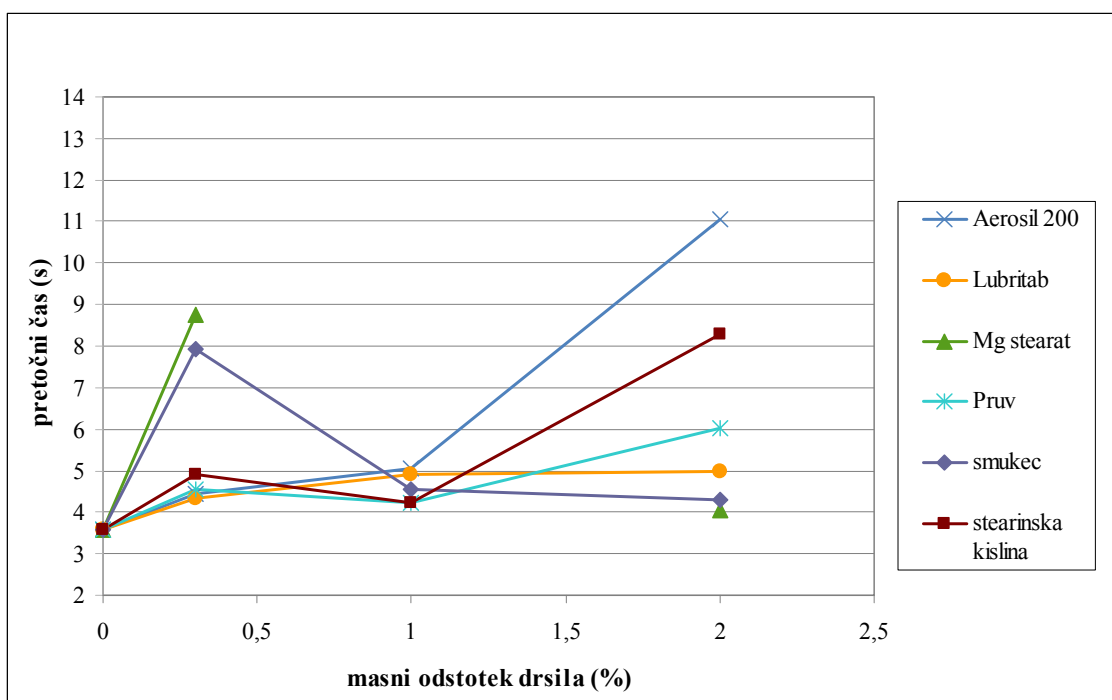
Gibanje vrednosti statičnih nasipnih kotov (slika 28), zlasti če upoštevamo še velikosti standardnih odklonov, ne kaže na značilno povečanje ali zmanjšanje kotov, je pa splošen

trend krivulj usmerjen k višjim vrednostim od začetne; pri 2,0 odstotnih zmesih so vsi koti večji od kota samega Avicela.

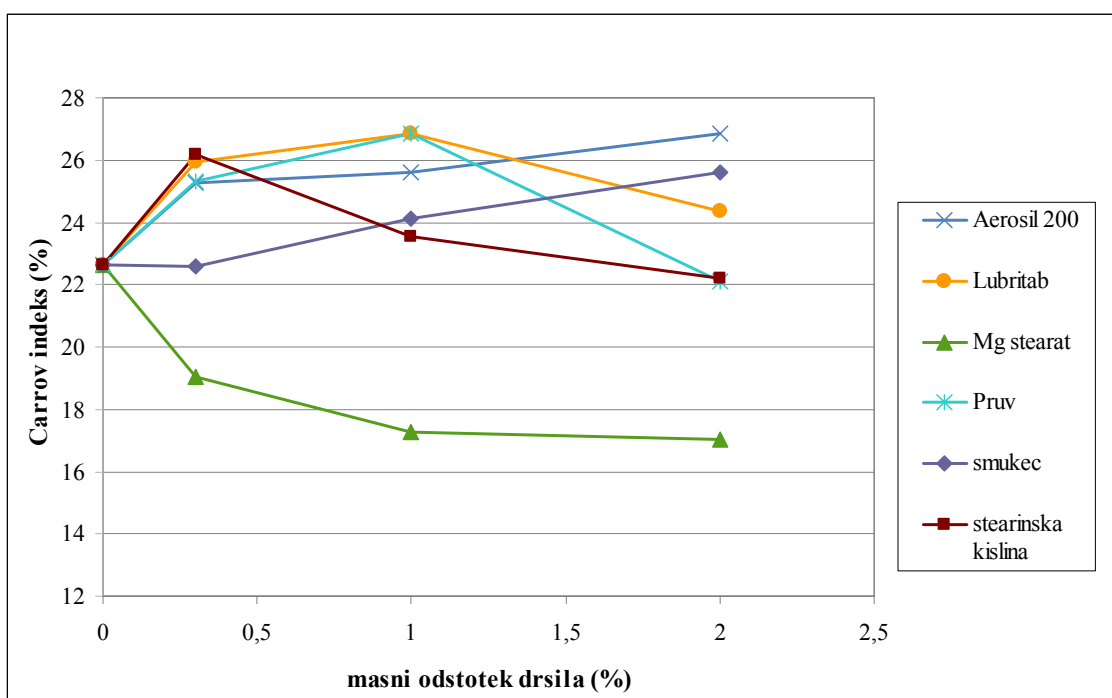


Slika 28: Nasipni kot zmesi Avicela PH-200 z drsilom v odvisnosti od masnega odstotka drsila.

Iz grafa na sliki 29, ki prikazuje vrednosti pretočnih časov, lahko razberemo, da se z dodatkom drsil k Avicelu PH-200 časi ne skrajšajo. Nasprotno, z Lubritabom in Pruvom se povečajo za 1 do 2 sekundi, pri stearinski kislini in Aerosilu najbolj – za 4 oziroma 7 sekund. Z zmesmi z Mg stearatom in smukcem smo imeli pri merjenju veliko težav zaradi zatikanja in prekinjanja toka. Pri eno-odstotni zmesi z Mg stearatom lahko čas opišemo kot »neskončen«, zanimivo pa je pri 2,0 % masnem deležu vzorec brez ovir stekel skozi lij s časom približno enakim samemu Avicelu.



Slika 29: Pretočni čas zmesi Avicela PH-200 z drsilom v odvisnosti od masnega odstotka drsila.



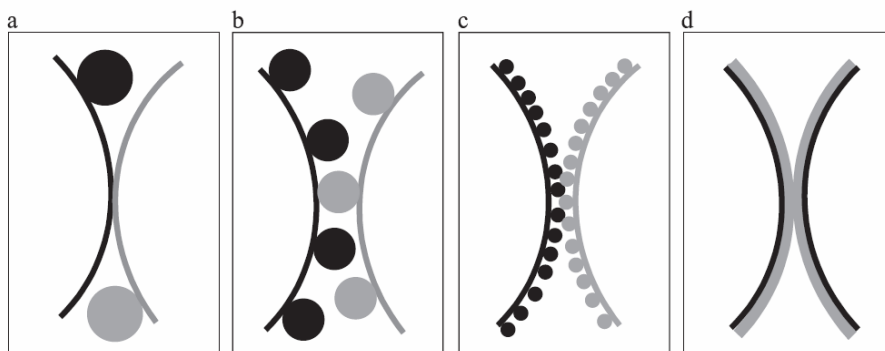
Slika 30: Carrov indeks zmesi Avicela PH-200 z drsilom v odvisnosti od masnega odstotka drsila.

Vrednosti Carrovega indeksa zmesi z drsili so večje od vrednosti za Avicel, ki znaša 23 % (slika 30). Pri 0,3 odstotni zmesi imata najvišje vrednosti stearinska kislina in Lubritab (26), pri 1 % Lubritab in Pruv (27) ter pri 2 % Aerosil (27). Izjema je Mg stearat, kjer vrednosti indeksa padajo z večanjem deleža drsila v zmesi.

Dobljeni rezultati so nekoliko nepričakovani, saj ne potrjujejo vpliva drsil na izboljšanje pretočnih lastnosti Avicela PH-200, kot smo to ugotovili pri α -laktozi monohidratu, temveč kažejo celo na poslabšanje pretočnosti. Najbolj očitno je to pri meritvah dinamičnega nasipnega kota, ki se znatno poveča pri zmesih z Lubritabom, stearinsko kislino in Pruvom. Izsledki metod se razlikujejo med seboj, vse metode pa so zaznale razlike med učinki posameznih drsil in med zmesmi z različnimi deleži drsil. Glede na vrteči boben in deloma Carrov indeks bi lahko sklepali, da samo Mg stearat in Aerosil 200 izboljšata pretočnost Avicelu, zlasti v deležu do 0,5 ali 1,0 %, česar pa pretočni čas in statični nasipni kot ne potrujeta. Če izhajamo iz pridobljenih izkušenj tekom raziskovalnega dela, je pri zadnjih dveh omenjenih metodah verjetnost napake večja kot pri vrtečem bobnu in Carrovem indeksu.

Spremembe v pretočnosti zmesi z drsili – v smeri izboljšanja in poslabšanja – v odvisnosti od masnega deleža drsila lahko verjetno pojasnimo s pomočjo raziskave Meyerja s sodelavci (vzorcem so merili natezno trdnost, ki pove velikost obremenitve potrebne za ločitev ene fiksirane plasti prahov od preostale mase) (4). Sicer so, drugače kot mi, proučevali vpliv časa mešanja 0,2 % zmesi Aerosila 200 s koruznim škrobom na izmerjeno natezno trdnost prahov, ki so jo izbrali za merilo interpartikularnih sil in pretočnih lastnosti (manjša natezna trdnost pomeni boljšo pretočnost). Pri našem delu je bil čas mešanja enak pri vseh zmesih, razlikovali pa so se masni deleži drsila. Ugotovili so, da je za daljši čas mešanja značilen večji upad natezne trdnosti – iz česar bi lahko sklepali na izboljšanje pretočnih lastnosti. Do največjega upada je prišlo v prvih desetih minutah mešanja. Nato 24 ur ni bilo večjih sprememb, čemur je sledil presenetljiv hiter porast natezne trdnosti in slabšanje pretočnosti. Takšen potek v spreminjanju pretočnih lastnosti je v splošnem značilen tudi pri naraščanju masnega deleža drsila v zmesi.

Za razlago tega procesa so uporabili slike vzorcev iz posameznih časovnih točk, posnete z elektronskim mikroskopom. Odkrili so štiri faze interakcij med delci Aerosila in koruznega škroba, ki so shematsko predstavljene na sliki 31 (4).



Slika 31: Štiri faze interakcij med delci drsila (polni krogi) in pomožne snovi (večji krožni izsek) v zmesi. (4)

- Faza I (slika 31 a): Pri kratkih časih mešanja (1 minuta) je natezna trdnost visoka, ker so delci koruznega škroba v zelo majhnem deležu prekriti z delci drsila (Aerosila 200). To omogoča veliko neposrednih stikov med delci škroba.
- Faza II (slika 31 b): Z daljšim časom mešanja se pokritost površin škroba poveča. Pride do prevladujočega stika škrob/aglomerat drsila/škrob. Vsaj polovica površin škroba mora ostati prosta, da se lahko aglomerati s sosednjega delca umestijo v prazne prostore.
- Faza III (slika 31 c): V tej fazi se doseže najmanjša natezna trdnost. Površina večjih delcev je skoraj popolnoma prekrita z delci oz. aglomerati drsila. Stiki so samo med posameznimi aglomerati. Vzrok za padec izmerjenih vrednosti je v zmanjšani skupni stični površini. Aglomerati so namreč sestavljeni iz neenakomernega razporeda primarnih delcev. Posamezni, ki štrlijo iz skupkov, predstavljajo stike aglomerat/aglomerat.
- Faza IV (slika 31 d): Pri dolgih časih mešanja natezna trdnost zopet močno naraste. V tej stopnji snov izgubi sposobnosti drsila. Pod elektronskim mikroskopom ni mogoče prepoznati nobenega aglomerata več. Oblikujejo se delci škroba, ki so skoraj popolnoma prekriti s filmom iz drsila, katerega delci nimajo več vloge napraviti površine hrapave in tako povečati stične razdalje.

4.2.3 Enakomernost mase tablet

Izdelali smo naslednje serije tablet:

- 5 serij z Avicelom PH-200: Avicel PH-200 (0 % drsila), zmes Avicela PH-200 z Mg stearatom (0,5 % in 2,0 %) in zmes Avicela PH-200 z Lubritabom (0,5 % in 2,0 %);
- 4 serije z α -laktozo monohidratom: zmes α -laktoze monohidrata z Mg stearatom (0,5 % in 2,0 %) in zmes α -laktoze monohidrata z Lubritabom (0,5 % in 2,0 %).

Tablet iz α -laktoze brez drsila ni bilo mogoče izdelati. Zaradi prevelikega trenja se spodnji pečat, ki se navzdol lahko pomika samo gravitacijsko, ni premaknil navzdol in matrična vdolbina se ni napolnila. Ko smo nato spodnji pečat namazali z Mg stearatom, tabletiranje še vedno ni uspelo, ker sama laktoza laminira (ob izmetu iz tabletirke se tableta razplasti) in se lepi na pečate. Tudi dodatek 0,5 % Lubritaba ni popolnoma preprečil laminiranja tablet, tako da smo za preskus enakomernosti mase te serije uporabili samo 19 tablet namesto 30.

Vsem serijam tablet smo določili enakomernost mase po Ph. Eur. 7th Ed. (poglavje 2.9.5. Uniformity of mass of single dose preparation) (25). Ta zahteva, da posamično stehtamo 20 tablet vsake serije (mi smo jih 30), od katere lahko največ dve tableti odstopata od povprečja za 5 %, nobena tableta pa ne sme odstopati za več kot 10 %. Rezultati so navedeni v preglednici 5.

Preglednica 5: Rezultati preskusa enakomernosti mase izdelanih tablet (n = 30).

	najmanjša masa (mg)	največja masa (mg)	povprečna masa (mg)	SD (mg)	RSD (%)
Avicel	500	506	503	1,3	0,26
Avicel + Mg stearat (0,5 %)	589	598	593	2,0	0,34
Avicel + Mg stearat (2,0 %)	599	609	603	2,6	0,43
Avicel + Lubritab (0,5 %)	507	516	510	2,8	0,55
Avicel + Lubritab (2,0 %)	509	514	512	1,2	0,24
α -laktoza monohidrat	-	-	-	-	-
laktoza m. + Mg stearat (0,5 %)	1138	1153	1142	3,9	0,35
laktoza m. + Mg stearat (2,0 %)	1114	1143	1126	5,7	0,51
laktoza m. + Lubritab (0,5 %)*	991	1027	1008	10,8	1,07
laktoza m. + Lubritab (2,0 %)	1066	1078	1071	3,2	0,30

* n = 19; Avicel = Avicel PH-200; laktoza m. = α -laktoza monohidrat

Vse izdelane serije ustrezajo preskusu enakomernosti mase, saj nobena masa tablet ne odstopa od povprečne mase več, kot dovoljuje predpis. To nam pove, da imajo Avicel PH-200 kot tudi vse zmesi z drsili, iz katerih smo izdelali tablete, ustrezne pretočne lastnosti. Razlike v pretočnosti posameznih zmesi, ki smo jih ugotovili z metodami merjenja pretočnih lastnosti, očitno niso dovolj velike, da bi povzročile neenakomerno maso tablet. Za natančno raziskavo bi bilo potrebno izdelati tablete iz vseh proučevanih zmesi z drsili, kar pa bi bilo v okviru te diplomske naloge preobsežno. Zato smo izbrali dve drsili, ki glede na rezultate meritev pretočnih lastnosti najbolj in pri najmanjših masnih deležih (Mg stearat) oziroma najmanj in šele pri višjih deležih (Lubritab) vplivata na spremembo pretočnosti pomožne snovi.

Poskus izdelave tablet iz α -laktoze monohidrata je potrdil, da sama pomožna snov ni primerna za direktno stiskanje. Poleg slabih pretočnih lastnosti je težava tudi lepljenje snovi na pečate in razslojevanje tablet. Z dodatkom 0,5 % Mg stearata smo te težave odpravili, kar pa ne drži v primeru dodatka 0,5 % Lubritaba. Tudi iz tega lahko sklepamo, da je potrebno pri Lubritabu za enak učinek uporabiti večje količine drsila kot pri Mg stearatu. Le-ta ima poleg vloge pravega drsila tudi mazivne in antiadhezivne lastnosti.

4.3 PRIMERJAVA METOD MERJENJA PRETOČNIH LASTNOSTI PRAHOV

Metode smo glede na dobljene rezultate primerjali že tekom razprave v poglavjih 4.1 in 4.2. Na tem mestu bomo povzeli ugotovitve in jih primerjali s pričakovanimi rezultati na podlagi teoretičnih spoznanj in fizikalnih lastnosti delcev.

Kot smo zapisali že v uvodnem poglavju, pretočnost ni intrinzična lastnost prahov, ampak je rezultat kombiniranja fizikalnih značilnosti prahov, kemijskih in okoljskih dejavnikov. Če predpostavimo, da so bili zunanji dejavniki relativno konstantni za vse analize (npr. temperatura, relativna vlažnost, pogoji shranjevanja itd.) – kar je seveda velika poenostavitev – nam ostane primerjava lastnosti prašnih delcev proučevanih vzorcev. Lastnosti, ki pomembno vplivajo na pretočne lastnosti prahov so velikost in porazdelitev velikosti delcev ter oblika in površinska morfologija. Slike delcev pod elektronskim mikroskopom (slike 13–16) kažejo, da se naši vzorci v teh dejavnikih razlikujejo. V

povprečju ima najmanjše delce **α -laktoza monohidrat**, kateri imajo tudi največji razpon v porazdelitvi velikosti. Oblika njenih delcev je nepravilna, površinska morfologija kaže hrapavost. Iz literature vemo, da se takšna vrsta α -laktoze monohidrata ne uporablja za direktno tabletiranje, ampak iz nje predhodno izdelamo granulat (37). Ker velja, da se z zmanjševanjem velikosti delcev slabšajo pretočne lastnosti, da optimalne pretočne lastnosti dajejo okrogli delci ter da hrapavost površine pomeni večje mehansko zatikanje pri toku prahov (20), lahko predvidevamo, da ima vzorec α -laktoze monohidrata slabše pretočne lastnosti kot ostali trije enokomponentni prahovi. Ti imajo zgoraj našteje lastnosti ugodnejše v smeri boljše pretočnosti in se vse tri uporabljajo pri direktnem stiskanju tablet. Ujemanje s temi dejstvi, torej da ima α -laktoza monohidrat najslabše pretočne lastnosti izmed vzorcev, sta pokazali metodi nasipnega kota (slika 21) med njima še zlasti vrteči boben (slike 17–19), kjer so razlike v dinamičnih nasipnih kotih med laktozo in ostalimi vzorci relativno velike. Na podlagi izračunanih Carrovih indeksov (slika 22) o značilnih razlikah ne moremo govoriti, pretočni časi (slika 20) za α -laktozo monohidrat pa so bili tako variabilni, da primerjava ni mogoča. Lahko pa že na podlagi te spremenljivosti in slabe ponovljivosti meritev rečemo, da pretočnost ni dobra.

Laktoza SD in Tablettose 80 imata večje delce kot α -laktoza monohidrat in manjši razpon v porazdelitvi velikosti. Najbolj se razlikujeta v obliki delcev zaradi različnega načina izdelave. Laktoza SD ima nekoliko večje, okrogle delce, z dokaj gladko površino. Delci od Tablettose 80 so bolj nepravilnih oblik. Glede na obliko bi pričakovali nekoliko boljše pretočne lastnosti pri laktozi SD. Takšno razporeditev je pokazala metoda nasipnega kota, po kateri ima laktoza SD nekaj stopinj manjši nasipni kot od Tablettose. Dinamični nasipni koti se med obema vzorcema malo razlikujejo, zlasti pri nižjih hitrostih vrtenja bobna. Z večanjem frekvence se razlike povečajo v korist laktoze SD. Tudi vrednosti Carrovega indeksa kažejo na boljšo pretočnost laktoze SD, kateri smo izmed vseh vzorcev določili najmanjši indeks, prahovom Tablettose 80 pa najvišjega. Je pa razlika vseeno majhna (4 % – toliko znaša tudi širina razreda v Carrovi klasifikaciji (Preglednica 3)). Rezultati pretočnega časa kažejo ravno nasprotno, saj smo Tablettose izmerili manjši pretočni čas kot laktozi SD. Ker pa je bil v obeh primerih tok skozi lij dobro ponovljiv in brez ustavljanja, lahko obema pripišemo dobro pretočnost. Obstaja možnost, da smo laktozi SD izmerili lažno nekoliko prevelik čas zaradi vpliva premera odprtine lija, ki je izrazitejši pri večjih delcih.

Pretočne lastnosti **Avicela PH-200** v primerjavi z vzorci laktoz na podlagi slik delcev težje ocenimo. Izmed vseh analiziranih prahov ima v povprečju največje delce. Čeprav so izdelani po enakem postopku kot laktoza SD (torej s sušenjem z razprševanjem), delci nimajo tako značilno okrogle oblike. Razlog je v drugačni kemijski zgradbi – mikrokristalna celuloza je polimer, laktoza pa disaharid. Avicel PH-200 od vzorcev laktoze izstopa tudi po skoraj dvakrat manjši nasipni gostoti (Preglednica 4). Z vrtečim bobnom smo izmerili dinamične nasipne kote, ki so značilno manjši kot pri ostalih vzorcih. Razlika je bila tudi v načinu gibanja delcev Avicela, ki se v bobnu kotalijo, medtem ko imajo laktoze bolj izrazite plazove. Tako izrazito boljših pretočnih lastnosti Avicela v primerjavi z ostalimi vzorci ni pokazala nobena druga metoda. Pretočni čas vzorca Avicela s približno enakim volumenom kot laktoze je skoraj dvakrat manjši kot pri vzorcih laktoze, vendar ko čas preračunamo na 100 gramov vzorca, ima Tabletose krajši pretočni čas; vzrok za takšno razliko je v razliki nasipnih gostot, kot je omenjeno že zgoraj. Kaže pa zelo majhen (najmanjši) standardni odklon v pretočnem času Avicela na dobre pretočne lastnosti. Po velikosti nasipnega kota se Avicel ne loči od laktoze SD (oba imata najnižje kote izmed vseh).

Rezultati meritev **zmesi α -laktoze monohidrata in drsil** se med metodami bolj ali manj ujemajo (slike 23–26). Z vsemi metodami smo ugotovili, da se pretočne lastnosti laktozi po dodatku drsil izboljšajo, obstajajo pa razlike v učinku med drsili in med masnimi deleži drsil v zmesi, ki najbolj izboljšajo pretočne lastnosti. Vse metode so pokazale, da ima največji vpliv na izboljšanje pretočnih lastnosti Mg stearat in da je najbolj učinkovit v 0,3-odstotni zmesi. Podobno je z Aerosilom 200. Najmanjši vpliv na izboljšanje pretočnih lastnosti ima drsilo Lubritab; pri pretočnem času lahko na to sklepamo tudi na podlagi najvišjih standardnih odklonov. Da je Lubritab (pri nižjih koncentracijah) manj učinkovit kot Mg stearat kaže še preskus enakomernosti mase tablet, kjer je RSD prvega značilno večji od RSD drugega drsila (Preglednica 5). Tako kot pri enokomponentnih vzorcih se tudi v primeru zmesi najbolj ujemajo rezultati nasipnega kota in vrtečega bobna.

Rezultati meritev **zmesi Avicela PH-200 in drsil** so nepričakovani, ker v splošnem ne potrdijo hipoteze, da dodatek drsil izboljša pretočne lastnosti prahovom (slike 27–30). Pri vrtečem bobnu izstopa skupina treh drsil (Lubritab, Pruv in stearinska kislina), katerim smo izmerili značilno povečane dinamične nasipne kote v primerjavi s samim Avicelom.

Tudi pri rezultatih ostalih metod so se zmesem s temi tremi drsili vrednosti spremenile v smer poslabšanja pretočnosti, vendar ne tako zelo izrazito kot pri vrtečem bobnu. Pri merjenju pretočnega časa smo imeli z zmesmi Avicela in drsil večje težave (v smislu prekinjanja toka in ponovljivosti meritev) kot pri samem Avicelu, kar bi lahko bil pokazatelj slabših pretočnih lastnosti. Vendar moramo upoštevati, da ima lahko pri pretočnem času velik vpliv na rezultate elektrostatičnost delcev. Preskus enakomernosti mase tablet ni pokazal težav s slabo pretočnostjo zmesi Avicela z drsili, kar verjetno pomeni, da spremembe v pretočnih lastnostih niso dovolj velike, da bi povzročile glede na predpis nesprejemljivo variiranje mase izdelanih tablet.

5 SKLEPI

Različnim vzorcem laktoze in mikrokristalne celuloze smo določali pretočne lastnosti z metodami vrtečega bobna, nasipnega kota, pretočnega časa in Carrovega indeksa oziroma Hausnerjevega razmerja. Analizirali smo dve skupini vzorcev: enokomponentne pomožne snovi in njihove zmesi z različnimi drsili. Iz posameznih vzorcev smo izdelali tablete s postopkom direktnega stiskanja in izvedli preskus enakomernosti mase tablet. Rezultate posameznih metod smo primerjali med seboj in z našimi pričakovanji na podlagi mikroskopskih slik delcev in podatkov iz literature. Ugotavljali smo ujemanje rezultatov, ponovljivost meritev ter občutljivost, prednosti in slabosti metod.

Na osnovi mikroskopskih slik vzorcev prahov smo glede na velikosti in oblike delcev predpostavljali najslabše pretočne lastnosti pri α -laktozi monohidratu, najboljše pa pri laktozi SD in Avicelu PH-200. Ti dve in Tabletose 80 se uporabljajo pri direktnem tabletiranju, zato smo pri vseh treh pričakovali dobre pretočne lastnosti. Našo hipotezo so potrdili rezultati metod vrtečega bobna in nasipnega kota, Carrov indeks pa samo delno in brez značilnih razlik med vzorci. Pretočni čas ni dal zanesljivih rezultatov, lahko pa sklepamo na najslabšo pretočnost α -laktoze monohidrata zaradi velikih standardnih odklonov meritev in nasprotno zaradi zelo majhnih odklonov na dobro pretočnost Avicela PH-200.

Pri merjenju pretočnih lastnosti zmesi α -laktoze monohidrata in drsil smo ugotovili, da se rezultati ujemajo s hipotezo o vplivu drsil na izboljšanje pretočnosti prahov. Največji učinek ima Mg stearat, in sicer že pri 0,3-odstotnem masnem deležu, najmanjši vpliv pa smo zabeležili pri drsilu Lubritab. Na podlagi meritev lahko sklepamo tudi, da je za vsako drsilo potrebno ugotoviti njegovo optimalno koncentracijo v zmesi. Tako lahko dosežemo njegov največji učinek in se izognemo negativnemu vplivu na pretočnost zaradi dodatka prevelike količine drsila. Najbolj se ujemajo rezultati nasipnega kota in vrtečega bobna. Meritve zmesi Avicela PH-200 in drsil se med metodami manj ujemajo in so nepričakovane. Večini zmesi smo določili približno enake oziroma celo slabše pretočne lastnosti kot sami pomožni snovi, najbolj izrazito z metodo vrtečega bobna. V primeru Mg stearata se glede na Carrov indeks in meritve dinamičnega nasipnega kota pretočnost Avicela izboljša, nasprotno kažeta metodi nasipnega kota in pretočnega časa. S preskusom enakomernosti mas tablet iz nekaterih zmesi z drsili pa smo ugotovili, da izmerjeno poslabšanje pretočnosti ni povzročilo variiranja mas, večjega od dovoljenega.

Na podlagi rezultatov sklepamo, da je vrteči boben najbolj občutljiva metoda izmed uporabljenih, saj smo med vzorci izmerili največje razlike. Ima tudi dobro ponovljivost, ker vzorec zapremo v boben in lahko med vrtenjem odčitamo poljubno število kotov. Ker metoda meri prahove med gibanjem, s tem dobro posnema procese v proizvodnji tablet, npr. polnjenje matrične vdolbine. Najbolj podobne rezultate vrtečemu bobnu smo dobili pri nasipnem kotu. Metoda Carrovega indeksa se je izkazala za najmanj občutljivo, je pa verjetnost, da so na rezultat vplivale napake pri odčitavanju nasipnega volumna, ki se spremeni ob vsakem tresljaju. Največ slabosti lahko pripišemo metodi pretočnega časa, ki ima slabo ponovljivost postopka zaradi vpliva zunanjih dejavnikov na delce (vlažnost, elektrostatični naboj) in je primerna samo za dobro pretočne prahove.

Zaključimo lahko, da je opredelitev pretočnih lastnosti prahov težavna, saj se rezultati merjenja nekaterih vzorcev med različnimi metodami razlikujejo. Vzrok za to je dejstvo, da pretočnost ni parameter, ki bi ga lahko merili kot takega, temveč pretočne lastnosti določujemo na osnovi meritev drugih parametrov. Ti so dinamični in statični nasipni kot, pretočni čas, Carrov indeks itd. Nanje vplivajo številne fizikalne, kemijske in okoljske spremenljivke, ki so za vsako metodo nekoliko različne. Ker absolutna metoda za določanje pretočnosti ne obstaja, je priporočljivo, da pri analizi prahov uporabimo različne metode, zavedajoč se njihovih značilnosti, in da s preskusom enakomernosti mase tablet in kapsul preverimo ujemanje z dobljenimi rezultati. Druga slabost, ki je prav tako skupna vsem uporabljenim metodam, je subjektivni značaj pri merjenju oziroma odčitavanju vrednosti proučevanih parametrov. Zato bi lahko v prihodnjih raziskavah našim vzorcem izmerili pretočne lastnosti še z metodami, kjer so meritve avtomatizirane, npr. s praškovnim reometrom ali strižnimi celicami. Zanimivo bi bilo proučiti tudi, kako posamezni zunanji pogoji – na primer relativna vlažnost in pogoji zbitosti oziroma pakiranje delcev – spreminjajo pretočne lastnosti vzorcev.

6 LITERATURA

1. Howard SA: Solids: Flow properties. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Healthcare USA, 2007: 3275–3296.
2. Nedeljković M: Povezava med površinsko energijo in pretočnimi lastnostmi vzorcev klaritromicina. Diplomaska naloga. Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, 2005.
3. Formularium Slovenicum 2.0: slovenski dodatek k evropski farmakopeji. Zavod za farmacijo in za preizkušanje zdravil, Ljubljana, 2005, 445 str.
4. Meyer K, Zimmermann I: Effect of glidants in binary powder mixtures. Powder Technology 2004; 139: 40-54.
5. Freeman T: The importance of powder characterisation. Pharmaceutical Technology Europe 2010; 22: 6.
6. Freeman R: Investigating the confined and unconfined flow behaviour of powders. Dostopno na internetu: <http://www.freemantech.co.uk/en/literature-and-downloads/articles-and-white-papers.html>
7. Freeman R: The Flowability of Wet and Dry Powders. 20th Pharmaceutical Technology Conference, april 2001.
8. Ilić I, Kasa Jr, Dreu R, Pintye-Hodi K, Srčić S: The compressibility and compactibility of different types of lactose. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2009; 35 (10): 1271-1280.
9. Izdelava tablet. Interno gradivo za vaje pri predmetu Farmacevtska tehnologija I. Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, 2007.
10. Bevc B: Slovenska farmacevtska tehnologija na področju pomožnih snovi. Diplomaska naloga. Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, 2010.
11. Lanz M: Pharmaceutical Powder Technology: Towards a science based understanding of the behaviour of the powder systems. Inauguraldissertation. Universität Basel, 2006. Dostopno na internetu: <http://edoc.unibas.ch/402/>
12. Gohel MC, Jogani PD: A review of co-processed directly compressible excipients. Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science, 2005, 8 (1): 76-93.
13. Rowe RC et al: Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press, London, 2006, 776 str.
14. Prescott J, Barnum R: On Powder Flowability. Pharmaceutical Technology, 2000; 60-84.

15. Nalluri V, Kuentz M: Flowability characterization of drug-excipient blends using a novel powder avalanching method. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2010; 74: 388-396.
16. Bešo A: Merjenje pretočnih lastnosti prahov. Seminarska naloga, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, 2004.
17. Freeman R: The Flowability of Powders – an empirical approach. *International Conference on Powder and Bulk Solids Handling*, London, 2000.
18. Freeman R: New Insights into Powder Flowability. *Innovations in Food Technology*, december 2001.
19. Krantz M, Zhang H, Zhu J: Characterisation of powder flow: Static and dynamic testing. *Powder Technology*, 2009; 194: 239-245.
20. Crowder T: A Guide to Pharmaceutical Particulate Science. Informa Healthcare, Boca Raton, 2003: 103-107.
21. Rabzelj J: Proučevanje pretočnih lastnosti zmesi praškov z različnimi velikostnimi razredi delcev. Diplomaska naloga, Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, 2011.
22. Carter JC: The role of lubricants in solid oral dosage manufacturing. Dostopno na internetu: <http://www.carterpharmaceuticalconsulting.com/articles/role-of-lubricants-in-solid-oral-dosage-manufacturing.html>
23. Remington: The science and practice of pharmacy. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
24. Jones T M: The effect of glidant addition on the flowability of bulk particulate solids. *J Soc Cosmet Chem*, 1970; 21: 483-500.
25. European Pharmacopoeia 7th Edition. EDQM, Strasbourg, 2011.
26. Rios M: Developments in Powder Flow Testing. *Pharmaceutical Technology*, 2006. Dostopno na internetu : <http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/article/articleDetail.jsp?id=301457>
27. Hickey AJ, Concessio NM: Descriptors of irregular particle morphology and powder properties. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1997; 26: 29-40.
28. Planinšek O, Srčič S: Navodila za vaje pri predmetu fizikalna farmacija. Fakulteta za farmacijo, 2007.
29. The small automatic Ring Shear Tester RST-XS. Dostopno na internetu: <http://www.dietmar-schulze.de/leafxse.pdf>
30. Lindberg NO et al: Flowability Measurements of Pharmaceutical Powder Mixtures with Poor Flow Using Five Different Techniques. *Drug development and industrial pharmacy*, 2004; 30 (7): 785-791.

31. Yan Liu X et al: Experimental study of the lower and upper angles of repose of granular materials in rotating drums. Powder Technology, 2005; 154: 125-131.
32. Hancock BC e tal: Development of robust procedure for assessing powder flow using a commercial avalance testing instrument. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2004; 35: 979–990.
33. Bolta Aljaž: Študij pretoka praškov in aglomeratov. Diplomaska naloga. Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, 2005.
34. FT4 Powder Rheometer System. Dostopno na internetu:
<http://www.freemantech.co.uk/en/ft4-system/ft4-powder-rheometer.html>
35. Tablettose 80. Meggle excipients & technology. Dostopno na internetu: <http://www.meggle-pharma.com/index.php/en/products-and-services/products/product-overview/tablettose-80-agglomerated->
36. Avicel PH. FMC BioPolymer. Dostopno na internetu:
<http://www.fmcbiopolymer.com/LinkClick.aspx?fileticket=oRRHqGAmGbE%3d&tabid=2920&mid=6067>
37. Ilić I: Študij kompresibilnosti in kompaktilnosti izbranih farmacevtskih ekscipientov. Doktorska disertacija. Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, 2011.